

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

76

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention MEDECINE)

Par

Basile J. HADJIPAVLOU

né le 24 septembre 1912 à Stromnitsa (Macédoine, GRECE)

**Etude du Tonus Neuro-Végétatif des
Diabétiques et de leur Sensibilité cutanée
aux Rayons ultra-violets**

**Essai de Pathogénie des Formes Cliniques
du Diabète Sucre ne faisant pas leur preuve
Anatomo-Pathologique**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

Editions JEL

16, Rue Ernest-Cresson, 16

PARIS

—
1938

LE DOYEN TIFFENEAU
II. — PROFESSEURS

MM

Anatomie		BOUVIERE
Physiologie		Léon BINET
Physique médicale		STROHL
Chimie médicale		POLONOVSKI
Bactériologie		Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale		BAUDOUIN
Pathologie médicale		ABRAMI
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU
Anatomie pathologique		
Histologie		CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU
Thérapeutique		HARVIER
Hygiène et médecine préventive		TANON
Médecine légale		BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maurice VILLARET
		LOEPER
Clinique médicale		CARNOT
		CLERC
		Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance...		LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux		GULLAIN
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE
		CUNEO
Clinique chirurgicale		GOSSET
		GREGOIRE
		LENORMANT
Clinique ophtalmologique		TERRIEN
Clinique urologique		MARION
		BRINDEAU
Clinique d'accouchements		COUVELAIRE
		JEANNIN
Clinique gynécologique		MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...		OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL
Clinique propédeutique		SERGENT
Clinique de la Tuberculose		BEZANCON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU
Clinique cardiologie		LAUBRY
		HOVELACQUE
Professeurs sans chaire		MULON
		OLIVIER
		VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
BERNARD	(Etienne) Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique
BENARD	(Henri). Pathologie médicale	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale
BESANCON	(Justin) Hydrologie	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale	LEVEUF	Pathologie chirurgicale
BULLIARD	Histologie	Mlle J. LEVY	Pharmacologie
CATHALA	Pathologie médicale	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie
CHEVALLIER	Pathologie médicale	MOREAU	Pathologie médicale
DOGNON	Physique	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie	MOUQUIN	Pathologie médicale
GALLIARD	Parasitologie	OBERLING	Anatomie pathologique
GASTINEL	Bactériologie	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale	PIEDELIEVRE	Médecine légale
GAYET	Physiologie	PORTES	Obstétrique
GIROUD	Histologie	RICHET	Physiologie
HAGUENEAU	Pathologie médicale	SANNIE	Chimie biologique
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie	SENEQUE	Pathologie chirurgicale
HAZARD	Pharmacologie	TROISIER	Pathologie expérimentale
HUGUENIN	Anatomie pathologique	TURPIN	Pathologie médicale
JOANNON	Hygiène	VIGNES	Obstétrique
LABBE (Henri)	Chimie biologique	WILMOTH	Pathologie chirurgicale
LACOMME	Obstétrique		

III — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale	LEROUX	Anatomie pathologique
BUSQUET	Pharmacologie	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
CHAILLEY-BERT	Physiologie		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clinique médicale	ABRAMI	Clinique chirurgicale	BASSET
—	ALAJOUANINE	—	BROCQ
—	AUBERTIN	—	CADENAT
—	BRULE	—	GATELLIER
—	CHABROL	—	HEITZ-BOYER
—	CHIRAY	—	MOURE
—	DONZELOT	—	QUENU
—	DUVOIR	—	SCHWARTZ
—	LIAN	—	VELTER
—	PASTEUR - VALLE		MM.
—	RY-RADOT	Clinique obstétricale	EGALLE
—	SEZARY	—	GUENIOT
		—	LE LORIER
		—	LEVY-SOLAL
		—	METZGER

V. — CHARGES DE COURS

MM.		
CHAILLEY-BERT.	agréé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	...	Radio clinique
WEIT-HALLE	...	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Témoignage de gratitude profonde

envers la FRANCE,

*continuatrice de la tradition Hellénique, et dont
j'ai eu le très grand honneur d'être le boursier,
pendant mes études médicales.*

A ma MERE,

*qui s'est sacrifiée pour moi, ce très modeste té-
moignage de gratitude et d'affection profondes.*

A la mémoire de mon PERE.

A Monsieur Paul AKSERAILOGHLOU.

A ma SŒUR adoptive.

A toute ma FAMILLE.

A mes AMIS.

A mon MAITRE,

Monsieur le Docteur GUY-LAROCHE,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Tenon,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il a bien voulu nous inspirer les recherches cliniques contenues dans ce travail et fit preuve à notre égard d'une bienveillance rare.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre gratitude émue, pour nous avoir, en outre, initié à l'endocrinologie, pendant les deux années que nous avons eu la chance de nous occuper dans son service et pour nous avoir aidé à élargir nos connaissances de Médecine Générale, avec notre admiration pour ses œuvres scientifiques.

A mon PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE,

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin des Hôpitaux.

*Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*En hommage de gratitude émue pour ses nobles
sentiments de philhellène et sa grande contribu-
tion à la manifestation de l'esprit néo-hippocrati-
que.*

A mes JUGES

A Monsieur le Docteur DARBOIS,

*Ancien Chef du Service Central d'Electro-Radiologie
de l'Hôpital Tenon.*

En hommage de gratitude et de respectueux attachement pour son merveilleux enseignement

A Monsieur le Docteur G. PARTURIER,

Professeur à la Faculté libre de Lille.

Avec notre admiration pour ses œuvres scientifiques et notre attachement respectueusement affectueux.

A Monsieur le Docteur J. A. HUET,

*Chef de Service d'Electro-Radiologie
la Maison Départementale de Nanterre.*

Avec lequel nous avons eu la chance et le plaisir de collaborer, en qualité d'assistant, pendant deux ans.

Nous lui devons nos connaissances d'électrothérapie et de radiothérapie ; son amitié nous fut très précieuse.

A Monsieur le Docteur BOMPART,

Assistant de Monsieur le Professeur Agrégé Guy-Laroche.

A mes AMIS,

Maurice DE SABLET, Laurent STEVENIN.

A mes MAITRES de l'Institut Médico-légal et de Psychiatrie

Monsieur le Professeur BALTHAZARD,

Monsieur le Professeur H. CLAUDE,

Monsieur le Professeur Agrégé DUVOIR,

Monsieur le Professeur Agrégé PIEDELIEVRE,

Monsieur le Professeur KOHN-ABREST.

A mes MAITRES de l'Institut d'Hygiène Industrielle et du Travail,

Monsieur le Professeur FABRE,

Monsieur le Professeur Agrégé, DUVOIR,

Monsieur le Professeur HEIM DE BALZAC.

A mes autres MAITRES dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur F. BEZANCON,

Monsieur le Professeur LEJARS (*In memoriam*)

Monsieur le Docteur CHIFOLIAU,

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE,

Monsieur le Professeur GUILLAIN,

Monsieur le Docteur FLANDIN,

Monsieur le Docteur CATHALA,

Monsieur le Professeur H. CLAUDE,

Monsieur le Professeur TERRIEN.

Monsieur le Professeur LEMAITRE.

En hommage de respectueux attachement.

INTRODUCTION

Dans ce travail, nous traitons quatre questions.

1°. — Nous exposons l'étude du tonus neuro-végétatif des diabétiques.

2°. — Nous étudions la sensibilité cutanée des diabétiques aux R. U. Violets.

3°. — Nous passons en revue les données actuelles sur les régulations neuro-hormonales de la glycémie.

4°. — Nous proposons un essai de pathogénie du diabète sucré.

La première question est étudiée pour la première fois et systématiquement, à notre connaissance. Nous l'avons étudiée, avec notre maître GUY LAROCHE et le Docteur SCHWAB, qui nous a dressé les malades de sa consultation de diabétiques de l'Hôpital TENON.

La deuxième question, celle de la sensibilité cutanée des diabétiques aux rayons ultra-violets, avait déjà été étudiée en partie. On savait, en effet, que les diabétiques sont hypersensibles aux rayons U. V. (GUY LAROCHE, SAIDMAN, SERDARIS).

Il s'agissait de confirmer et d'établir la proportion des sujets hypersensibles. C'est ce que nous avons fait avec notre maître GUY LAROCHE SAIDMAN et SCHWAB.

Nous avons donné, en outre, personnellement, une explication de cette hypersensibilité, en établissant des rapports entre celle-ci et le tonus neuro-végétatif des diabétiques.

La troisième question doit être nécessairement traitée si l'on veut parler de pathogénie du diabète. Nous y sommes bref.

La quatrième question, constitue un essai personnel de pathogénie du diabète sucré. Nous sommes presque confus de parler de pathogénie du diabète, car il ne nous échappe pas que la question est très complexe.

« Oser », cependant, sera notre devise.

Nous n'envisageons dans cet essai que les formes cliniques ne faisant pas leur preuve anatomopathologique. Ces formes constituent la majorité des cas de diabète sucré.

PREMIERE PARTIE

TONUS NEURO-VEGETATIF ET SENSIBILITE CUTANEE AUX RAYONS ULTRA-VIOLET DES DIABETIQUES.

1. — Reflexe Solaire.

Définition : Lorsqu'il est positif, il consiste en une diminution de l'indice oscillométrique des battements artériels, par compression mécanique, du plexus solaire, par voie épigastrique.

Lorsqu'il est nul, les oscillations artérielles gardent leur amplitude ; celle-ci augmente en cas de réflexe solaire inversé (éventualité rare).

Historique : En 1856, B. Sequard provoquait l'arrêt cardiaque par écrasement du ganglion semi-lunaire droit. Ce phénomène était empêché par section des Pneumogastriques.

Goltz, en 1862, observa, en plus de l'arrêt cardiaque une vatodilatation abdominale, après un coup brusque sur les viscères d'une grenouille.

Laignel-Lavastine, en 1903, signale dans sa thèse, que ses phénomènes sont évités après ablation du plexus solaire.

En 1914, A. Thomas, J. Ch. Roux décrivent chez l'homme le phénomène, résultant après compression épigastrique.

Ils appellent ce phénomène : reflexe hypotenseur.

En 1921, H. Claude utilise ce nouveau reflexe en clinique pour l'étude du tonus neuro-végétatif.

Origine, Voies et Mécanisme du Reflexe.

H. Claude, L. Garrelon et D. Santenoise, en 1924, par une étude expérimentale très sérieuse, confirment que le phénomène est bien d'ordre réflexe et que c'est un phénomène reflexe vasomoteur, contrairement à ce que pensait M. A. Guillaume. Celui-ci attribuait l'écrasement de l'indice oscillogométrique à des perturbations circulatoire d'ordre hydraulique, du fait de la compression du vaisseau de gros calibre qu'est l'aorte abdominale.

Reboul-Lachaux, dans sa thèse sur le Reflexe solaire, fait une étude détaillée de la question (1923, Paris).

H. Claude, L. Garrelon et D. Santenoise démontrent, en outre, que ce reflexe est à arc long, intéressant les cellules nerveuses des centres cérébro-spinaux ; sa voie ascendante est constituée par des fibres contenues dans les splanchniques ; sa voie centrifuge emprunterait également les splanchniques.

En effet, ces auteurs ont montré que : la section des X n'a aucune influence sur le reflexe, tandis que celle des splanchniques abolit complètement le reflexe ; en outre, la section unilatérale des splanchniques diminue le reflexe.

Le reflexe positif se traduit par : 1^o) une intense vasodilatation abdominale attribuée par ces auteurs aux centres vasodilatateurs qui transmettraient leur influx par l'intermédiaire des fibres vasodilatatrices de Bradford, contenues dans les n. splanchniques ; 2^o) par une vasoconstriction pulmonaire, telle que l'ont observée Morel et Arloing, par irri-

tation des viscères abdominaux, de même que Bradford et F. Franck.

Ces deux phénomènes se traduisent par un écrasement du pouls, car : 1°) la vasodilatation abdominale diminue la pression dans la grande circulation, en aval du V. G. ; 2°) la vasoconstriction pulmonaire augmente la pression, dans la petite circulation, en amont du V. G. Ainsi le cœur G. aura moins de résistance à fournir et l'indice oscillométrique sera plus ou moins diminué, suivant l'intensité du phénomène.

II. — Etude du tonus neuro-végétatif des Diabétiques

En utilisant le reflexe solaire comme moyen d'investigation, nous avons étudié le tonus neuro-végétatif d'un certain nombre de diabétiques. Notons que nous avons employé la méthode d'enregistrement du reflexe solaire, en même temps que du reflexe oculo-cardiaque. Nous n'insisterons pas sur la technique (1). Nous avons essayé d'éviter toutes les causes d'erreurs possibles. Phase de digestion, émotivité, etc. En plus, remarquons que le facteur d'erreur personnelle disparaît, le procédé étant graphique et partant objectif.

L'exploration du tonus neuro-végétatif, au moyen de l'étude des reflexes cardiaque et oculocardiaque, est un mode d'exploration pratique (2) et peut rendre des services en cliniques, car il est facilement accepté par le malade et ne présente pas les risques des méthodes pharmacodynamiques.

Au cours de nos investigations portant sur des malades de catégories diverses, effectuées dans le service d'Endo-

(1) Thèse de Rebow-Lachaux, « Le réflexe solaire » - Paris, 1923.

(2) Voir : Santenoise et Codet : Le R. Solaire dans la Pratique Progrès médical 31-5-24.

crinologie de notre maître, le Professeur Agrégé Guy Laroche, pendant environ deux ans, nous n'avons pas eu à déplorer le moindre incident.

RESULTATS

Il est regrettable que nous ne puissions exposer ici les phototypies des oscillogrammes pris pour chacun des reflexes coeliaque et oculocardiaque des diabétiques.

Aussi, avons-nous pris soin d'exposer, par des chiffres et des signes, les résultats que donne la lecture des oscillogrammes, des battements artériels huméraux, pris pendant la manifestation de ces reflexes.

Nous avons calculé, à tête reposée, le pouls des malades, avant, pendant et après la manifestation des reflexes. Ces chiffres sont représentés sur les colonnes 3 et 4 des tableaux suivants. Les colonnes 5 et 6 indiquent si l'on se trouve en présence d'un reflexe positif, nul ou inversé.

TABLEAU A.

Diabétiques bénins ou moyennement graves
Pouls

Noms	âge	Refl. Cœl.			R. O. C.			Refl. R.O.C: N° d'os		
		av	p	ap	av	p	ap	coel.	cillogr.	
Mme Gal	55	90	92		90	98		pos	0	3
Mme Mig		72	72		76			pos	0	11
Mme Lev.	55	96	104		90	88	88	pos	0	22
Mme Isl.	58	60	72	60	60	64	60	pos	0	24
Mme Coum.			72		72			pos	0	25
Mme Vil.			56	56	56	60		pos	0	27
Mr. Bar.	55	64	64	64	64	64	64	pos	0	28
Mme Tav.	75	72	72	72	72	72	72	pos	0	29
Mme May.	60	68			72			pos	0	30

Mme Ume		76		64	pos	0	33
Mr. Com.	59	5	56	56	pos	0	34
Mme Be.		56	56	56	56	pos	0 35
Mme Gas.	35	76	76	76	76	76	pos 0 36
Mme Car.		64	90	64	64	54	64 pos pos 39
Mr Cop.	54		70		66		pos 0 41
Mme Sal.		90	90	90	84	94	80 pos inv. 42
Mme Go.			88		78		pos 0 43
Mme Du	63		88				
Mr. Zop.	54		104		104		pos 0 48
Mme Del.	41	60	64	56	60	60	54 pos 0 49
Mme Cel.	60	68	78	64			pos 0 50
Mr. Che.	53		64		60		pos 0 59
Mme Be.	56	84	84	84	84	84	84 pos 0 63
Mr. Mal			76		76		pos 0 73
Mr. Bau	49	64	68		72		pos 0 75
Mr Bu Mme		80	66	80	76	76	76 inv 0 77
Mme G.	50	84	84		75		pos 0 78
Mr. Jin	65	90	100		90		pos 0 84
Mme Sch.		73	88	72	80	84	pos inv. 87
Mme Emp.	53	64	64	64	64	64	64 pos 0 96
Mme Ler.		80	72		88		pos inv. 1
Mme End.	56	88	92	92	102	88	88 0 0 97
Mr. Dur	47	72	72	72	72	64	68 0 pos 94
Mme Bou	53			M			
Mr. Ba		60	60	60	60	60	60 pos 0 99
3 Dub.	59	84	84	84	84	84	84 pos 0 100

Ce tableau comprenant les cas de diabète benin et ceux moyennement graves, montre que, sur 36 de ces malades, 33 ont leur réflexe coeliaque positif. Soit dans une proportion de 91 p. c. ces malades se présentent comme étant

en état de sympathicotonie.

Sur ces 33 cas de sympathicotonie, 29 ont leurs réflexe oculo-cardiaque négatif, ce qui n'incite à aucune remarque importante, si non qu'il n'y a pas de discordance entre la réponse particulière que donne le sympathique quand notre excitation porte sur l'orthosympathique ou sur le parasympathique.

Sur les 4 restant à réflexe coeliaque positif un malade présente un R. O. C. positif, ce qui veut dire simplement que ce malade est un amphotonique et en plus étant notre seul cas parmi tous nos diabétiques on aurait peut être le droit de parler de la rareté de cet état chez ces malades.

Les autres 3 malades ont leur réflexe oculocardiaque inversé.

Cela va très bien avec leur état de sympathicotonie et ne fait que la confirmer et la renforcer. De sorte que ces malades doivent être considérés comme étant en état de «*hypersympathicotonie*».

Sur les 3 cas où la sympathicotonie manque, l'un des malades est vagotonique, l'autre semble parfaitement équilibré et ne réagit pas aux deux modes d'exploration. Enfin, le troisième malade est un cas à part, du fait qu'il a son réflexe coeliaque inversé. Signalons que c'est le seul diabétique que nous avons vu réagir ainsi.

Disons ici qu'en éliminant ces deux derniers malades, de la statistique des sympathicotoniques de ce tableau, nous aurons, sur 34 malades (diabétiques bénins ou moyennement graves), 33 sympathicotoniques, ce qui donne une proportion de 97 %. Nous ne sommes donc pas loin de 100 %

TABLEAU B

<i>Diabétiques graves</i>										
Pouls pendant la recherche des										
Noms	âge	Refl. Cœl.			R ₁ O. C.			Refl. R:O:C:N° d'os		
		av	p	ap	av	p	ap	coel.	oscillogr.	
Mlle Ch.	18	65	70	65	60	72	60	inv.	pos.	15
Mr Pa.	24	72	72	72	72	72	72	0	pos.	19
Mr le H.	58	72	72	72	72	72		0	pos.	20
Mr Don.	40		70	70	72	36	56	pos.	0	38
Mr Bes	37	74	72			75		0	pos.	52
Mr Ric.		70	60		70	78	60	inv.	pos.	64
Mme Cru.	62	64	68	60	60	68		inv.	pos.	75
Mme Pe.	35	60	60	65	60	60		0	0	86
Mme Sal.	49	72	72	72	72	72	72	0	0	92
Mlle Blo.	30	96	96	96	96	96	96	0	0	93
Mlle A.	18	104	104	104	104	104	104	0	pos.	101
Mr Ch.	26	60	60	60	60	60	60	0	0	98

La lecture du tableau des diabétiques graves, montre que nous avons 7 cas de sympathicotomie sur 12 malades, un cas de vagotonie pure (cas N° 38) et 4 cas où les malades se présentent comme bien équilibrés.

En regardant ces chiffres, on aurait tendance à croire de premier abord que chez les diabétiques graves, la sympathicotomie n'existe que dans une proportion dépassant de peu la moitié des cas.

C'est peut être là, la vérité. Mais sans pouvoir apporter à présent des preuves irréfutables du contraire, nous ne sommes pas de cet avis, pour les raisons suivantes : 1°) on sait depuis les travaux de Santenaise sur la vagotonine que l'insuline suivant les échantillons contient quelques fois la vagotonine et partant elle peut rendre vagotoniques des

sujets, qui, comme les diabétiques graves, reçoivent des fortes doses de cette substance.

2°) Les malades diabétiques traités en salle, sont rentrés 9 fois sur 10 dans le coma et quand nous nous permettons de faire la recherche des reflexes, ils ont déjà reçu une foule de médicaments pour combattre tel ou tel symptôme, durant la phase aigüe de leur maladie, qu'en fin de compte nous doutons que leur tonus neuro-végétatif ne soit influencé.

Après avoir mis en relief le fait capital, résultant de cette étude : LA SYMPATHICOTONIE DES DIABETIQUES, nous allons envisager certains faits qui attirent l'attention après la lecture de l'ensemble des deux tableaux, et que nous mettrons mieux en évidence par un troisième tableau.

TABLEAU C.

Il comprend dans la première collonne le N° d'ordre des oscillogrammes ; dans la deuxième, le rythme initial du pouls du malade ; dans la troisième, les cas à tachycardie avec le chiffre du pouls ; dans la quatrième, les cas où cette tachycardie manque.

1°	2°	3°	4°
3	90		a. T.
11	72		
22	96	ta. à 104	
24	60	ta. à 72	
27	56		a. T.
28	64		a. T.
29	72		a. T.
30	68		a. T.
33	76		a. T.
34	56		a. T.

35	56		a. T.
36	76		a. T.
39	64	ta. à 90	
41	66		a. T.
42	80	ta. à 90	
48	104		a. T.
49	64		a. T.
50	68	ta. à 78	
59	60		a. T.
63	84		a. T.
73	76		a. T.
75	64		a. T.
78	84		a. T.
84	96	ta. à 100	
87	72	ta. à 88	
96	64		a. T.
94	72		a. T.
99	60		a. T.
100	84		a. T.

Lecture du Tableau :

a. T. : absence de tachycardie ;

1° : numéro d'ordre des oscillogrammes ;

2° : rythme initial ;

3° : tachycardine à ...

4° : a. T.

Le tableau C montre que :

A) Dans l'ensemble des 33 cas à réflexe cœliatique positif du tableau A, 21 sujets ont un pouls initial inférieur à 80 pulsations.

Ces sujets, tous sympathicotoniques, ne sont donc pas

(dans leur état habituel, même en présence du médecin) en état de tachycardie.

Conclusion : Il n'y a pas de parallélisme entre la sympathicotonie et la tachycardie, tout au moins chez les diabétiques.

B) Dès l'apparition d'un reflexe coeliaque positif, 7 fois seulement la tachycardie se manifeste, ne dépassant d'ailleurs jamais les 12 pulsations par minute en plus du rythme normal, et 21 fois le pouls reste au rythme initial. Toutes les fois que la tachycardie survenait, nous avons remarqué chez le malade un état émotionnel manifeste qui, vu le résultat, n'empêcha en rien la mise en évidence de la sympathicotonie.

On ne peut évidemment pas avancer qu'ils avaient un reflexe positif parce qu'ils étaient émus, puisque les 2/3 de l'ensemble des malades, tout en n'étant pas émus, ont eu un oscillogramme positif.

Nous avons légèrement insisté sur le point : **TACHYCARDIE-SYMPATHICOTONIE**, non pas avec la prétention d'avoir résolu la question, mais pour signaler que nous croyons qu'il n'y a pas toujours parallélisme entre ces deux manifestations : **SYMPATHICOTONIE** et **TACHYCARDIE**.

III. — Pathogénie du Reflexe solaire et de la sympathicotonie.

Sympathicotonie et Constitution.

A. — REFLEXE SOLAIRE.

La vasodilatation abdominale est le fait le plus important observé lors de la manifestation d'un reflexe coeliaque positif ; pourquoi y a-t-il vasodilatation ? La réponse donnée est insuffisante. En effet, les auteurs, ayant bien étudié ce reflexe, disent à peu près ceci : « Il y a vasodilatation, parce que se sont les centres vasodilatateurs qui répondent par

l'intermédiaire des fibres vasodilatatrices des splanchniques ».

Il est certain que les fibres vasodilatatrices des splanchniques existent et sont bien telles ; car, on a pu les isoler, en partie, et, par leur excitation, produire de la vasodilatation.

Sans contester ce fait, « *considérer cependant la vasodilatation abdominale, comme la réponse précise à une excitation, portant sur une partie quelconque de l'arc réflexe* (telle que le bout périphérique du faisceau des fibres vasodilatatrices des splanchniques où les ganglions solaires eux-mêmes) nous semble être une explication trop simpliste.

Obtenir de la vasodilatation abdominale (par excitation mécanique des ganglions solaires) et non de la vasoconstriction, constitue, à notre avis, un processus nécessaire de régulation de quelque fonction locale perturbée.

La fonction perturbée, au niveau des ganglions solaires, par la compression, sera l'irrigation sanguine et par elle : la nutrition des éléments sympathiques ; on est plus enclin à admettre cette conception, si l'on tient compte des deux faits suivants :

1°) Que le tissu neurovégétatif est très richement irrigué à l'état normal ; à tel point que Roussy et Mosinger, parlant de leurs travaux et de ceux de Collin, Gaupp et Scharer, ont pu écrire que le système neurovégétatif présente une vascularisation plus abondante que celle des glandes endocrines elles-mêmes ;

2°) Que les ganglions coeliaques des diabétiques, présentent des troubles structuraux, consistant en gros en ceci :

macroscopiquement : hypertrophie ou atrophie ;

microscopiquement : prolifération du tissu conjonctif, avec

ses conséquences pour les cellules sympathiques.

La perturbation locale de l'irrigation des ganglions sympathiques, et, la souffrance consécutive des cellules ganglionnaires, une fois admises, il y a lieu de supposer que, par mesure de défense, les centres neurovégétatifs supérieurs interviennent.

Il est permis de croire, en outre, que, la vasodilatation seule pouvant venir en aide aux éléments sympathiques en détresse, c'est pour cela qu'il y a vasodilatation abdominale quand on comprime le pexus solaire des sympathicotoniques (ici représentés par les diabétiques).

Il résulte que : *le reflexe solaire est un reflexe vasomoteur à arc long et de défense locale.*

La vasoconstriction pulmonaire, constatée pendant la manifestation d'un reflexe coeliaque positif, correspondra à un mécanisme de défense, tendant à éviter un appel sanguin important au niveau des poumons, à partir du système veineux, afin que le retour du sang artériel, à partir des capillaires artériels, soit plus lent dans le système veineux. Cette condition laissera, aux vaisseaux abdominaux, en état de dilatation, une plus grande masse sanguine. Dès lors, les ganglions sympathiques seront probablement mieux desservis, du fait de cette vasodilatation, réflexe répondant à la compression mécanique ishémiante.

B. — SYMPATHICOTONIE.

L'explication donnée plus haut s'explique « à ce qui se passe pendant la recherche d'un reflexe solaire » chez un sujet présentant des désordres structuraux des ganglions

(3) Laignel-Lavastine, dans sa thèse, en 1902-03, étudia admirablement les pexus solaires de 79 malades. S'y rapporter pour plus de détails.

préviscéraux abdominaux (3) (comme c'est le cas des diabétiques et des autres sujets sympathicotoniques).

Or, le trouble d'irrigation que nous provoquons volontairement à l'état statique du malade, par la compression épigastrique, peut survenir fortuitement, à l'état cinétique du malade.

En effet, celui-ci ayant un système solaire à la limite de la bonne irrigation, on conçoit facilement que : la moindre pression intra-abdominale, portant sur les ganglions compromettra gravement cette irrigation. Cette faible pression mécanique peut être provoquée par : un déplacement des anses intestinales du malade en mouvement, par un brusque mouvement du malade, par des anses distendues par des gaz, par une grosse poche à air stomochale anormalement disposée, etc..., etc...

L'irrigation étant perturbée, les centres seront sollicités (4) et répondront par la vasodilatation abdominale et vasoconstriction pulmonaire, comme dans le cas précédent, avec une intensité proportionnelle à la sollicitation des nobles éléments, les cellules sympathiques, en détresse.

Ainsi, pour la moindre perturbation de l'irrigation, au niveau d'un système ganglionnaire (véritable centre périphérique) à architecture loin de la normale, vite un S. O. S. aux centres, qui établissent la dépense : vasodilatation de la grande circulation abdominale et vasoconstriction pulmonaire.

(4) Il n'y a pas d'inconvénient pour l'ensemble de cette théorie, à faire intervenir la libération d'une substance chimique, au niveau des ganglions comprimés et anémiés, et qui, excitant les terminaisons des splanchniques, provoquera l'intervention des centres supérieurs.

Il est évident que cela arrivera souvent ; en définitive, toutes les perturbations vasodilatatrices de la glande circulation s'additionnent et entretiennent un état moyen de désordre circulatoire. Celui-ci, comme cela se conçoit, ira affecter à la longue le fonctionnement des systèmes glandulaires ou autres et des troubles s'ajouteront pour donner à ces malades le tableau compliqué des sympathicotoniques.

Quant à l'origine des troubles structuraux des ganglions solaires des sympathicotoniques, elle est double : d'une part, hypophysaire, surtout chez les diabétiques, ainsi que nous le verrons plus loin et, d'autre part, gastro-intestinale. L'origine infectueuse gastro-intestinale des lésions ganglionnaires est bien compréhensible depuis que l'on sait que : la « barrière hémato-eucéphatique » des classiques, qui formerait un moyen de protection du tissu nerveux, n'existe pas au niveau du système neurovégétatif et qu'au contraire là les péricaryomes et les capillaires sont en rapport infiniment plus étroits, qu'au niveau de n'importe quel autre tissu de l'organisme ; en effet, les capillaires peuvent traverser de part en part le protoplasme de certains de ces neurones, suivant Sharrer, Roussy et Mosinger, Sharrer et Gaupp.

Ainsi que l'origine du désordre structural, des ganglions solaires, soit hypophysaire ou gastro-intestinale, le mécanisme donnant la sympathicotonie est le même, c'est-à-dire : désordre circulatoire d'abord avec ses actions multiples sur les divers systèmes glandulaires et autres, et, leurs conséquences : variations du Ph. sanguin, déséquilibres ioniques et autres désordres humoraux (que l'on soupçonne chez les sympathicotoniques). On ne s'étonnera donc pas de voir à la base de la sympathicotonie des troubles, des processus, en somme, mécaniques.

C. — SYMPATHICOTONIE et CONSTITUTION.

On incrimine souvent la constitution d'un individu dans la manifestation des troubles neurovégétatifs.

On entend, en gros, par constitution, ici : l'état particulier que présente un individu, de par ses ascendants et qui fait que certaines causes externes, minimes pour déclencher quoi que se soit chez un sujet normal, provoqueront, chez l'individu à constitution particulière, des désordres importants.

Ainsi compris, le mot constitution dit à propos d'un déséquilibre neurovégétatif, apparaît comme une tare, de prime abord. Tel n'est pas notre avis.

Nous croyons, au contraire, apercevoir derrière cet état, un mécanisme heureux de défense, pour le malade.

Expliquons-nous.

* * *

Deux individus, sains et jeunes, désirant procréer, s'installent à un endroit, définitivement.

Là, les conditions climatiques et leur condition sociale (1) sont telles que, à un certain moment, intervient, une dysrégulation hypophysaire ou une infection gastro-intestinale, de sorte que les troubles structuraux des ganglions solaires apparaissent et les individus, ou un seul, deviennent sympathicotoniques, suivant le mécanisme proposé plus haut.

(Qui, en résumé, est le suivant : 1°) désordres structuraux ganglionnaires donnant une irrigation à la limite de la normale ; 2° irrigation très facilement compromise à l'état cinétique du malade, et partant : souffrance des cellules sym-

(1) Le mot social au sens le plus large : occupations, possibilités financières, mode d'habitation et de vie, habitudes avec toutes les conséquences possibles.

pathiques ganglionnaires ; 3°) appel aux centres neurovégétatifs supérieurs et intervention de ceux-ci, par vasodilatation abdominale et vasoconstriction pulmonaire ; 4°) la répétition des appels des cellules sympathiques souffrantes et les réponses consécutives des centres, créent un état de désordre circulatoire permanent, qui, avec ses conséquences sur les divers systèmes glandulaires et autres de l'organisme, réalise le tableau clinique complexe de la sympathicotonie).

Il résulte, d'après cette théorie, que l'intervention des centres neurovégétatifs est un mécanisme de défense.

Nous sommes tentés de croire, qu'au début de l'installation des troubles structuraux ganglionnaires, les centres neurovégétatifs répondront assez difficilement aux sollicitations des cellules sympathiques souffrantes du fait que c'est là une fonction qui ne leur est pas encore ordinaire.

Mais, peu à peu, le circuit sera créé, les voies tracées et les centres sauront répondre facilement aux appels des éléments sympathiques en difficulté ; cela suppose que les centres neurovégétatifs s'organiseront et seront, en quelque sorte, spécialisés, du fait de leur fonctionnement, désormais quotidien et fréquent.

En somme, cette adaptation des centres neurovégétatifs à leur nouvelle fonction, leur hypertrophie - si l'on peut dire - à ce point de vue, répondent à une nécessité de l'individu, à défendre certains de ses éléments contre les conséquences d'ischémie, résultant de troubles locaux structuraux.

* * *

Les deux êtres sains, ayant procréé, reportons-nous à plusieurs générations suivantes et arrêtons-nous à un individu ; (mais disons auparavant que les individus de cette famille

et leurs descendants, ayant vécu dans les mêmes conditions climatiques et sociales, présenterons, dans une certaine proportion, les mêmes désordres ganglionnaires sympathiques et la même évolution consécutive de leurs centres neuro-végétatifs.

C'est-à-dire que ceux-ci acquièrent, à un certain moment de la vie du nouvel individu, la propriété d'intervenir facilement pour venir en aide aux cellules sympathiques souffrantes).

Chez lui, au point de vue « évolution de ses centres neuro-végétatifs », interviendra une sorte de mécanisme de sélection naturelle, pour penser dans une certaine mesure, selon Darwin (5). En effet, c'est un mécanisme de sélection naturelle en miniature puisqu'il s'étale, dans notre cas, sur quelques générations seulement et on sur des milliers de siècles.

Ainsi, notre actuel individu, issu de nos deux sujets, pris dans les conditions déterminées, devant vivre dans les mêmes conditions que ses ascendants et étant susceptible d'avoir besoin du même mécanisme de défense, pour protéger certains de ses éléments cellulaires nobles (cellules sympathiques ganglionnaires), *gardera comme caractère acquis la spécialisation de ses centres neurovégétatifs, spécialisation qui se fera, toujours, suivant le mécanisme de sélection naturelle, au détriment des centres à fonctions contraires, et partant inutiles du fait des conditions spéciales de vie de l'individu envisagé.*

* * *

Ainsi, lorsque les ganglions sympathiques et notamment les

(5) L'origine des espèces.

solaires (des descendants) subiront les troubles de structure (du fait des mêmes conditions climatiques et sociales), les centres neurovégétatifs destinés à contrebalancer les effets ischémiques de ces troubles, seront là tout prêts à fonctionner et à tirer d'embarras l'individu.

Il est manifeste, en outre, selon ce mécanisme évolutif des centres, que la dernière en date, génération, vivant ou non dans les mêmes conditions climatiques et sociales aura des centres de plus en plus perfectionnés - hypertrophiés.

* * *

Nous admettons, en outre, que ces centres qui, jusqu'à présent, ne fonctionnaient que lorsque le besoin se faisait sentir (grande souffrance des éléments ganglionnaires sympathiques) manifesteront leur existence désormais et entreront en jeu très tôt à un âge moins avancé, pour des désordres insignifiants.

En effet, à cet âge, les causes extérieures n'ont pas totalement agit sur la structure ganglionnaire.

Ainsi donc, pour un trouble minime, au niveau des ganglions sympathiques, survenant à l'état cinétique du sujet, les centres neurovégétatifs interviennent, de la même façon que s'il s'agissait de régler l'irrigation déficiente des ganglions solaires, et, produisent des désordres circulatoires qui, par leur retentissement secondaire sur l'organisme entier, donneront la sympathicotonie, suivant notre mécanisme ; et, nous insistons. POUR DES CAUSES DECLENCHANTES MINIMES.

Ces causes déclenchantes peuvent être, à cette période, autres que les troubles locaux ganglionnaires ; en effet, nous avons remarqué pendant l'étude du tonus neurovégé-

tatif chez des sujets non diabétiques, que souvent, la douleur physique (pincement, R. O. C. douloureux par pression légèrement supérieure à celle qu'on recommande) ou bien morale (anamnèse provoquée de circonstances pénibles de la vie du malade) déclenchent les mêmes désordres circulatoires que la compression cœliaque, ainsi que nous l'ont montré certains oscillogrammes : diminution de l'amplitude des oscillations artérielles, correspondant à des phases de vasodilatation abdominale et vasoconstriction pulmonaire.

Dès ce moment, le médecin qui examine un de ces sujets, regardant le fait actuel seulement : « gros troubles neurovégétatifs, pour une cause déclenchante minime », et, cherchant les troubles seuls chez les ascendants de son malade, sans s'occuper de la cause, troubles qu'il trouve, puisqu'on s'en rappelle dans la famille, parle de constitution de déséquilibre neurovégétatif.

Le thérapeute sollicité, ne se plaçant qu'au point de vue présent des rapports entre la constitution et la maladie, pense avec raison que la première intervient dans l'apparition des troubles neurovégétatifs, mais il lui donne à tort, à notre avis, le rôle de cause première.

Car en examinant la question, du point de vue où nous nous plaçons, on trouve que la constitution, représentée dans le cas particulier par l'hypertrophie des centres neurovégétatifs, est un caractère acquit ; et il sert à la défense de l'individu, contre des troubles qui, en définitive, tiennent du mode de vie des ascendants de l'individu.

(C'est une autre question que de se demander si ce caractère acquit restera plusieurs générations après un changement de milieu par les descendants successifs).

AINSI DONC, LA SYMPATHICOTONIE, SUIVANT NOTRE FAÇON DE L'ADMETTRE, NE S'OPPOSE GUERE A LA CONSTITUTION, MAIS, AU CONTRAIRE, ELLE L'EXPLIQUE DANS UNE CERTAINE MESURE.

* * *

On peut aller plus loin encore et admettre que l'hypertrophie des centres neurovégétatifs atteint un tel degré, à un certain moment, au cours de son évolution, pendant plusieurs générations, du fait des mêmes conditions de vie, que ceux-ci se mettent à fonctionner pour les moindres causes, même physiologiques.

Leur mise en jeu - nous l'avons vu - donne des désordres circulatoires qui, par leur action prolongée sur les divers systèmes de l'organisme, donne le syndrome de déséquilibre neurovégétatif vers le sens de la sympathicotonie.

Nous arrivons peut être là à l'explication des maladies sans lésions. On a lancé, à propos, le mot « fonctionnelles ». Il se peut que le fonctionnel devienne organique, le jour que l'on saura mesurer le dynamisme exagéré des centres neurovégétatifs, correspondant à ce que nous avons nommé « centres hypertrophiés ».

IV. — Sensibilité cutanée des Diabétiques aux Rayons Ultra-Violets.

1°. — SENSIBILITE CUTANEE AUX R. U. V., en général.

L'Ecole de Fribourg, avec Keller et ses collaborateurs, puis Gassul, s'étaient appliqués à décélérer, les premiers, les sujets hypersensibles aux radiations ultra-violettes, d'une façon élémentaire, mais ingénieuse.

Les auteurs plaçaient, entre la source actinique et la peau du malade, tout près de celle-ci, un écran percé de quelques orifices assez larges laissant passer les R. U. V., qu'ils ob-

turaient à la main, successivement, à des intervalles chronométrés.

Ainsi, chaque champ irradié recevait une quantité de rayons sensiblement proportionnelle à son temps d'irradiation et les auteurs appréciaient un certain temps après, les réactions individuelles de leurs patients. Le principe de la sensitométrie cutanée était né.

Saidman, plus tard, multiplia les champs d'irradiation et remplaça l'obturation à la main par une plaque obturatrice, mue par un mécanisme d'horlogerie. Cet auteur fit construire un appareil ainsi conçu, le test sensitométrique Saidman.

Au moyen de cet appareil, notre maître, le Professeur agrégé, Guy Laroche, étudia la sensibilité cutanée des endocrinéens en 1934, avec Saidman et Serdaris. Le travail de ces auteurs a montré que : « les troubles endocrinéens affectent, dans un grand nombre de cas, la sensibilité cutanée : que sur 13 cas de diabétiques étudiés, il y a eu 13 hypersensibles et qu'en outre, le basedowien s'oppose par sa fréquente hypersensibilité, au myxœdémateux, hyposensible. Quant aux autres affections, ils constatèrent un grand déséquilibre de la sensibilité cutanée aux R. U. V. ».

2°. — ETUDE DE LA SENSIBILITE CUTANEE DES DIABETIQUES AUX RAYONS U. V.

Nous entreprîmes, sous la direction de notre maître, dans son service, à l'Hôpital Tenon, avec Saidman et Schwab, cette étude, sur un plus grand nombre de malades.

La technique employée permet des applications en série.

Le dispositif, à R. U. V., utilisé, comprend à la fois la source de rayons ultra-violets et le test sensitométrique de Saidman. La source adoptée est un tube de quartz en spirale où

la vapeur d'Hg est excitée par un courant de haute tension. On évite ainsi, dans une certaine mesure, l'échauffement intense de la source et, par là, l'émission surajoutée de R. I., susceptibles d'influencer et fausser la lecture du test.

En outre, dans ces conditions de travail, la distribution de l'énergie dans le spectre ultra-violet, se modifie sensiblement de ce qu'elle est en cas d'utilisation de source actinique ordinaire. En effet, les raies 302 et 298 m μ (6) dont le pouvoir érythémogène est élevé, diminue d'une façon relative au profit des raies 253 et 265 m μ .

Toutefois, les résultats du test ultra-violet se montrèrent analogue à ceux obtenus avec l'arc en Hg, utilisé en thérapeutique.

Les malades furent irradiés à jeun, entre 10 h. et midi ; le test fut appliqué contre la région lombaire. Une immobilité relative est demandée au malade, pour avoir des limites d'érythème nettes.

Le temps d'irradiation est d'une dizaine de minutes, limite dans laquelle est largement compris le seuil d'érythème de 1er degré qui nous intéresse. Nous lisons le test 48 heures après l'irradiation.

Le temps le plus court d'irradiation, qui donnera le minimum d'érythème perceptible, constitue le seuil d'érythème, sur lequel nous basons la sensibilité cutanée des sujets irradiés.

On mesure ce temps en minutes, le test automatique obturant les champs irradiés, successivement, toutes les minutes.

(6) Guy Laroche, Saidman, Schwab, Hadjipavlou, « R. Soc. de Biol. » Juillet 1937, page 974, n° 30.

SENSIBILITE NORMALE. — Pour l'évaluer, nous avons recherché la sensibilité d'un grand nombre de sujets non diabétiques et pratiquement normaux, que nous avons appelé : orthosensibles.

Or, la sensibilité de ces témoins, peut être considérée, comme étant : *supérieure à une minute, mais inférieure à deux minutes*, après élimination des valeurs extrêmes.

Les sujets, ayant une sensibilité supérieure à 2 minutes, sont *hyposensibles*, tandis que ceux ayant une sensibilité inférieure à une minute, sont dit *hypersensibles*.

3°. — RESULTATS DE L'ETUDE DE LA SENSIBILITE CUTANEE CHEZ LS DIABETIQUES.

Nous avons étudié la sensibilité cutanée de 43 diabétiques.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des diabétiques, dans les différentes catégories de sensibilités.

TABLEAU A.

Nombre de malades	Cas ayant une sensibilité		
	égale ou inf. à 1 min.	égale ou inf. à 2 min.	supérieure à 2 minutes
Diabétiques: 43	27 cas soit 62%	13cas soit 30%	3 cas soit 8%
Non diab. : 33	7 cas soit 21%	16cas soit 48%	7 cas soit 22%

Il résulte que les diabétiques de notre série, sont hypersensibles dans 62 % des cas.

Nous nous sommes demandés avec notre maître GUY LA-ROCHE, SAIDMAN et SCHWAB si cette hypersensibilité des diabétiques était due à un trouble neurocirculatoire. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudiés chez ces 43 diabétiques, les réflexes coeliaques et oculo-cardiaques.

Les résultats sont exposés par les tableaux B et C suivants ; le tableau B montre les résultats des recherches fai-

tes sur le réflexe oculo-cardiaque, dans les trois catégories de sujets diabétiques : hypersensibles, orthosensibles et hyposensibles.

La lecture de ce tableau montre que ces diabétiques, dans leur ensemble, ont eu un réflexe oculo-cardiaque nul dans 85 pour 100 des cas.

TABLEAU B

Réflexe oculo-cardiaque

Diabétiques : 43 cas	positif	nul	inversé
Hypersensibles : 27 cas	3 cas	22 cas	—
Orthosensibles : 13 cas	1 cas	10 cas	2 cas
Hyposensibles : 3 cas	0 cas	3 cas	—

Le tableau C. expose les résultats de nos recherches, sur le réflexe cœliaque de ces diabétiques. La lecture de ce tableau montre que :

TABLEAU C.

Réflexe cœliaque

Diabétiques : 43 cas	positif	nul	inversé
Hypersensibles : 27 cas	20 cas	6 cas	1 cas
Orthosensibles : 13 cas	12 cas	1 cas	—
Hyposensibles : 3 cas	3 cas	—	—

1. Le réflexe cœliaque a été positif dans 81 % des cas ; on peut donc en conclure que les diabétiques, qu'ils soient hypersensibles, orthosensibles et même hyposensibles aux rayons ultra-violets, ont le plus souvent un réflexe cœliaque positif. ;

2. que 16 pour 100 des sujets diabétiques et hypersensibles ont eu un réflexe cœliaque nul.

Avec notre maître Guy Laroche, Saidman et Schwab,

d'après ce classement, nous concluâmes ainsi : « il résulte que l'hypersensibilité et la sympathicotonie sont deux états qui coexistent très souvent chez les diabétiques, mais qu'ils ne sont pas rigoureusement parallèles, l'hypersensibilité pouvant exister sans sympathicotonie et vice versa.

L'hypersensibilité constatée chez les diabétiques est donc due à des facteurs physiques de la texture cutanée, de nature probablement constitutionnelle (probablement à une augmentation de la transparence des couches superficielles de l'épiderme) sans que l'on puisse éliminer totalement le facteur neurovégétatif ». (7)

Cette conclusion ne nous satisfaisant pas personnellement, nous avons cru pouvoir expliquer cette hypersensibilité cutanée des diabétiques, en mettant en cause uniquement le facteur neurovégétatif : la sympathicotonie des diabétiques.

Pour ce faire, écartons d'abord la base de la critique qui partira du fait que les diabétiques de notre série ne se montrèrent pas tous hypersensibles aux R. U. violets. Ces cas, sans les nier, nous serions enclins à les attribuer pour la moitié à des facteurs d'erreur personnelle (mauvaise lecture du test, mauvaise application, etc) et pour l'autre moitié à des facteurs d'erreurs indépendants de notre volonté. Parmi ces derniers, citons par exemple : les cas de malades examinés au début de la matinée, avec un appareil froid (plaque qui s'applique sur le dos) et partant donnant des causes d'erreur du fait de la vasoconstriction locale.

On peut invoquer le même facteur d'erreur en sens inverse pour les malades examinés en fin de matinée, avec un appareil où le test UV est plus ou moins chaud déjà.

(7) C. R. Soc. a Biol, Juillet 1937 - page 974.

Enfin, dans les deux sens l'erreur peut être invoquée, suivant la température du laboratoire, assez variable suivant la saison.

V. — Essai d'explication de l'hypersensibilité cutanée
des diabétiques aux Rayons Ultra-Violets.

Pour tenter cette explication, il nous faut rappeler très brièvement ce qui se passe quand on irradie la peau par les R. U. V.

Un faisceau de R. U. V. tombe sur la peau, édifice moléculaire complexe et subit au sein de ce système et fera subir à celui-ci une série de transformations et de dégradations. En effet : 1°) une partie de l'énergie du faisceau U. V. reste là sous forme de *chaleur* ; 2°) Une autre partie de l'énergie globale U. V. donne au niveau des couches superficielles de la peau des perturbations moléculaires, avec conséquence : *les phénomènes photochimiques* ; 3°) Une troisième partie provoquera des déplacements d'électrons dans la molécule même (des cellules épidermiques) faisant passer les électrons d'une orbite du système moléculaire à une autre orbite ; ce qui se traduit par des *phénomènes de fludrascence* et, enfin, 4°) une partie de l'énergie des R. U. V. modifiera l'équilibre électrique de l'atome en provoquant l'expulsion d'électrons hors de cet atome ; ce qui se traduit par des *phénomènes photoélectriques*.

Comme on s'en aperçoit, l'action des R. U. V. sur l'épiderme est polyvalente. On peut néanmoins diviser ces actions multiples en deux groupes. A) : groupe à effet thermique et irritation immédiate non spécifique de chacun des modes d'action mentionnés B) : groupe, comprenant surtout les phénomènes photoélectriques et accessoirement les phéno-

mènes de fluorescence et photochimiques.

Examiner le mode d'action de chaque groupe séparément, c'est nous, semble-t-il, examiner en partie le mode d'action des R. U. V. *Le groupe A : Chaleur et effet d'irritation cellulaire agit comme un stimulus physico-chimique et peut être classé comme appartenant à la série de stimuli dont l'action, fut étudiée, sur la peau, dans ce qu'on appelle la triple réaction de Lewis.*

TRIPLE REACTION DE LEWIS

Une série de stimuli divers (mécaniques, thermiques, électriques, chimiques, photochimiques) déclenchent, lorsqu'ils sont portés à la surface de la peau, un ensemble de symptômes toujours identiques, que Lewis ramène à ce qu'il appelle la triple réaction, caractérisée par : 1°) *Une rubéfaction locale* (par dilatation des petits vaisseaux à l'endroit où porte le stimulus ; 2°) *l'apparition*, concomitante ou consécutive, *d'un œdème localisé à cette zone de vasodilatation, donnant une papule* ; 3°) un aspect érythémateux de la peau, plus diffus et plus étendu que la rubéfaction, dû à la dilatation des plus grosses artères que celles donnant la rubéfaction locale.

EXPLICATION DE LA REACTION : Il y aurait libération d'une substance H., présumée histaminomimétique, qui localement agissant sur les petits vaisseaux donne les éléments N° 1 et 2 de la réaction ; cette substance donnerait, en outre, par réflexe axonique, l'élément N° 3.

Best, Dale, Dudley et Thorpe, isolèrent en 1927 l'histamine à partir d'extraits de tissus de divers animaux.

Dale (1929) dit que : Il y a libération d'Acetylcholine, par réflexe axonique, au niveau des vaisseaux donnant le

troisième élément.

Roussy et Mosinger (1931-1932), analysant de près la réaction à l'histamine, sont amenés à conclure : qu'elle est du type amphotonique, ce qui plaiderait en faveur de la nature végétative de cette réaction.

Jankowski, en 1932, put déterminer dans le sang d'un segment de peau, l'apparition d'une substance histaminomimétique, par frottement de ce segment avec une spatule de bois, ou par balnéation locale chaude.

Cela jetterait une lumière sur le mécanisme d'action des bains (Jankowski) et des douches filiformes (Alechinsky). (Si l'on veut suivre l'évolution de la question, voir les travaux de Villaret et Bezançon J.).

DEDUCTION : Il résulte que l'intensité de la triple réaction sera influencée par l'état du tonus neurovégétatif du sujet irradié.

En effet, l'intensité de cette réaction dépend des effets de la substance histaminomimétique (substance H) libérée par le stimulus Ultra-violet (groupe A). Or, à quantité égale de substance histaminomimétique libérée, ses effets dépendent du tonus parasympathique de la peau ; car, on le sait, cette substance histaminomimétique donnant de la vasodilatation, agit sur le parasympathique des vaisseaux.

* * *

Il est manifeste que chez les diabétiques, sujets en état d'hypertonie sympathique, le vague sera moins excitable et la vasodilatation et partant la triple réaction donnée par le groupe A des R. U. V., sera d'intensité moindre.

Ce fait n'explique évidemment pas, considéré seul, pourquoi les diabétiques sont hypersensibles aux R. U. V.

Mais cette triple réaction moindre chez les diabétiques,

influe sur la résistance électrique des segments irradiés.

La résistance électrique du segment irradié sera très probablement supérieure au moment de l'irradiation chez un diabétique, en comparaison avec un sujet normal et surtout avec un vagotonique ; car, ainsi que nous l'avons dit, le diabétique, du fait de l'hypertonie de son sympathique (orthosympathique de Laignel-Lavastine), présentera une triple réaction moindre et partant une vasodilatation moindre.

Or, vasodilatation moindre égale résistance électrique grande. Cela se comprend puisqu'une peau humide, sera meilleur conducteur électrique qu'une peau moins humide.

Cette plus grande résistance électrique aura une influence sur le mode d'action du groupe B, de rayons U. violets, car pendant l'irradiation, la peau présente : des perturbations électriques de charge, et, il est manifeste qu'un corps à résistance électrique augmentée, se charge ou se décharge (par effet photo-électrique dans le cas d'irradiation par les R. U. V.) autrement qu'un corps qui est meilleur conducteur électrique.

(L'action photo-électrique sur la matière vivante fut déjà partiellement étudiée. D'après les travaux de Bichat et Blondlot, Buisson et Thomson, il semble que plus de substances ont un édifice moléculaire complexe, plus on a des chances d'observer le phénomène photo-électrique. On ne peut contester que la matière vivante n'ait un édifice moléculaire complexe.

Bichat, en 1837, éclairant une plante disposée sur un isolant, a obtenu une électrisation négative de la plante en général et un déplacement de 20 volts sur l'électromètre. Pech confirma par les expériences suivantes : « La différence de potentiel entre les feuilles d'une carotte et l'eau dans la-

quelle trempe le bulbe de celle-ci, augmente sensiblement, sous l'action des R. U. V. — La différence de P. entre l'eau et un fragment de muscle de lapin, augmente sous l'action des R. U. V., et l'absorption de l'eau est ralentie — La différence de P. entre un animal et l'air ambiant s'accroît, si l'on irradie avec des rayons ultra-violets un point quelconque de l'animal.

Enfin la différence de pot. entre un point d'un animal vivant et son sang circulant, devient nulle, si l'on irradie ce point avec un faisceau de R. U. V. ; elle est encore nulle, une heure après que l'irradiation a cessé ».

Saidman a pu recueillir cette électricité négative sur une baguette, en la frottant sur le dos d'un malade à la fin de sa séance de rayons U. V.).

C'est justement à cette influence de la résistance électrique de la peau, dépendant du tonus neurovégétatif que nous attribuons l'hypersensibilité des diabétiques aux rayons U. V.

Les choses se passent ainsi : Les rayons ultra-violets bombardent la peau ; il s'y produit entre autres les phénomènes photo-électriques contribuant à charger l'épiderme d'électricité négative, telle que Bichat, le premier, trouva sur les plantes irradiées. Les cellules épidermiques se trouvant sous l'influence de cette énergie électrique et des autres éléments du groupe B des propriétés des U. V. commencent à souffrir ; il se produit : floculation, réarrangement moléculaire, etc... peu importe, la peau souffre. *Alors elle met en avant un mécanisme naturel de défense, qui peut n'être qu'un simple phénomène physique inévitable : la canalisation de cette énergie électrique en dehors des éléments cellulaires irradiés et, partant, chargés.* vers un plus grand nombre de cellules voisines. Or, la vitesse de cette

décongestion électrique dépend des voies dont disposera la charge électrique pour fuir et surtout de la liberté de ces voies.

Les voies ouvertes à ce courant pour se disperser, sont représentées par toutes les cellules en surface et au contact avec la zone chargée, et, liberté de ces voies veut dire : absence de résistance électrique, et, présence de résistance électrique veut dire : voies fermées à la dispersion de la charge électrique.

On comprendra donc comment les diabétiques, sujets sympathicotoniques, à peau relativement plus résistante, que celle des individus normaux et des vagotoniques, au moment de l'irradiation et aux places irradiées, verront leur peau souffrir davantage et, partant, être hypersensibles aux Rayons Ultra-Violets.

C'est là un mécanisme dans ses grandes lignes, sans trop de détails. Nous espérons y revenir et insister sur d'autres points de la production de l'érythème actinique.

VI. — Critique sommaire de ce mécanisme.

On pourra nous objecter que ce n'est pas là le seul mécanisme d'action des R. U. V. sur la peau, organe dont la constitution chimique est infiniment complexe. Ne décrit-on pas en effet des différentes sortes de ferments au niveau de celle-ci ? Ne lui attribue-t-on pas en effet des rôles de défense contre les divers agents externes ? Oui ! Et avec raison. Convenons que la peau est un organe admirable, aux fonctions multiples qui nous rendent service de toutes les façons tous les jours !

Mais il ne faut pas oublier que lorsqu'elle a à faire aux

rayons ultra violets, qui agissent, a-t-on dit, à froid et produisent des réactions qui ne se passent en dehors d'eux qu'à des températures de l'ordre de 500-1500°, la peau ne peut utiliser toutes ses ingénieuses méthodes connues ou inconnues, (car elle est vivante !) et elle se laisse aller au processus physico-chimiques que lui imposent les rayons ultra-violets, et elle réagit comme elle peut, c'est-à-dire, de façon physique. C'est pour cela que nous croyons que le mécanisme physique que nous proposons, s'il est vrai, tient la plus grosse partie de la vérité, dans le mode de production de l'érythème actinique.

Nous tenons cependant à signaler que nous ne perdons pas de vue le facteur Ca/K, que de premier abord on voudrait peut être faire jouer.

Il semble peu probable d'admettre une intervention système, car au bout d'une ou deux minutes, trois au plus, de telles régulations nous paraissent impossibles. Cela ne résout évidemment pas la question.

On pourrait se demander encore : comment peut-on concilier 1° l'état de vagotonie qui suit l'irradiation aux ultra-violets, ainsi que l'ont montrés DORLENCOURT et CARROT, avec 2° la constatation de certains électrothérapeutes, qui ont vu des crises d'asthme cesser dès les premières minutes de l'irradiation ?

On a dit à propos du 2ème fait qu'il y avait peut être adrénalinosecretion, voulant ainsi de l'effet (cessation de la crise) juger tout un mécanisme, car il est manifeste qu'on a vu les choses comme des simples analogies.

Or, s'il y avait adrénalinosecretion, on aurait tendance à voir deux effets ordinairement résultant de l'intervention de deux systèmes antagonistes tenir leur origine de l'action

d'un même agent. Adrénalinosecrétion et vagatonie par irradiation U. V. — Cela ne tient pas. Il y a une autre explication de la cessation des crises d'asthme, qui, si elle n'est pas la vraie, est au moins plus plausible que l'action par adrénalinosecretion. Voici cette explication : les asthmatiques ont un vague hypertonique. Le stimulus U. V. provoque chez eux par l'histamine qu'il fait sécréter (voir plus haut : triple réaction) une forte réaction vasodilatatrice locale d'emblée.

Les éléments extravasés et altérés, sont entraînés dans la circulation et produisent une sorte de auto-choc, qui arrêtera la crise d'asthme par inversement de l'équilibre neuro végétatif antérieur, comme cela se passe avec les autres thérapeutiques « coloido-clasiques ».

DEUXIEME PARTIE.

LES REGULATIONS HEURO-HORMONALES DE LA GLYCEMIE (8)

Nous croyons utile de passer en revue les notions actuelles sur les régulations neuro-hormonales de la glycémie, car elle nous aidera, à la faveur de certains faits déjà anciens et de certaines notions modernes d'hystophysiologie et de physiologie expérimentale, établies par des auteurs éminents et, ajoutons-le, à la faveur de notre modeste contribution, à l'étude du tonus neurovégétatif des diabétiques, de soutenir les deux thèses de :

1°) la sympathicotonie, d'origine hypophysaire, dans le diabète sucré ;

et 2° l'origine hypophysaire de certaines formes cliniques de diabète sucré.

* * *

La moyenne de la glycémie chez l'homme avec ses variations nycthémérales, entre 0 gr. 80 et 1 gr. 10 %, est-elle due à une initiative de la cellule hépatique, comme se la demande Forsgreen, ou bien se sont les facteurs neuro-

(8) Pour la rédaction de cette partie, nous avons souvent eu recours à un rapport, présenté par Hallion et Gayet, aux Journées Médicales Internationales 1937 (Paris), ayant trait à cette question

hormonaux qui l'imposent ? La question n'est pas résolue.

Zunz et La Barre, dernièrement, dans un rapport aux Journées Médicales Internationales de Paris 1937, résumèrent ainsi les hormones prenant part à la régulation de la glycémie :

HORMONES HYPERSENGLYCEMIANTES :

- 1°) l'adrénaline ;
- 2°) la cortine par excitation de la surrénale et adrénalinosecrétion ;
- 3°) l'hormone hypophysaire diabétique de Houssay et Biasotti ;
- 4°) la thyroestimuline, qui, par décharge de thyroxine, donne de l'adrénalino-secrétion, elle même hyperglycémiante ;
- 5°) la médullostimuline accroît directement la teneur du sang en adrénaline ;
- 6°) la corticostimuline, qui, par l'intermédiaire de la cortine excite l'adrénalinosecrétion, elle même hyperglycémiante.

II. — QUANT AUX HORMONES

HYPOGLYCEMIANTES. CE SONT DES FACTEURS D'HYPERINSULINOSECRETION :

Ceux dûs au lobe antérieur de l'hypophyse :

Hormone thyroéotrope et hormone pancréatope, agissant tous les deux sur les îlots de Langerhans.

La première n'agit qu'en présence du corps thyroïde.

Ceux des facteurs dûs à d'autres organes sont :

- 1°) hormone pancréatope de la post-hypophyse, analogue à celle du lobe antérieur ;
- 2°) incrétion parathyroïdienne ;
- 3°) hormone parathyroéotrope d'origine ante-hypophysaire ;
- 4°) chyme acide de l'estomac, donnant de la sécrétion

dans le duodenum, qui donne elle-même de l'insulinosecrétion par voie humorale.

En outre, selon Anselmino et Hoffman, la surcharge de l'organisme en glucides provoque l'apparition d'une hormone antehypophysaire glycogénolytique. Enfin, à une alcalinité accrue du plasma et des tissus correspond une activation du pouvoir glycolitique de l'insuline. Zunz et La Barre concluent que le maintien de la glycémie normale dépendant de facteurs multiples, il est souvent menacé par l'arrivée dans le sang de métabolites acides ou alcalines en excès. Mais une régulation hormonale appropriée s'efforce aussitôt de ramener aussi rapidement que possible le taux en sucre sanguin à son niveau normal.

Ce sont là des facteurs humoraux de la régulation de la glycémie, mais ce ne sont pas les seuls. Il n'est pas indifférent pour l'organisme de puiser ou non dans les aliments des substances telles que les vitamines B2 et B4, qui favorisent le pouvoir d'utilisation du sucre.

Par ailleurs, les variations quantitatives dans la ration alimentaire des glucides, protides, substances génératrices d'ions, jouent également un rôle important, dont le mécanisme, encore mal élucidé, apparaît lié au pouvoir de modifier l'action des hormones, plus parfois que ne le fait l'abondance de celles-ci (Hallion et Gayet).

N'oublions pas les facteurs habituels de « maintien de la glycémie », tels que le seuil rénal et le stockage du sucre par inondation (Cannon) dans le système lacunaire, dont le seul est d'ailleurs, pour une très grande part, influencé par le taux de l'insulinémie (Soula).

SYSTEME NEURO-VEGETATIF ET GLYCEMIE

Effets de l'ablation du grand sympathique et de la section des vagues.

Il est communément admis que le système neuro-végétatif exerce sur la glycémie une action régulatrice par des influx hyperglycémisants transmis par le sympathique et hypoglycémisants par le parasymphatique.

Les effets de l'extirpation totale du système sympathique sur la glycémie ont été particulièrement étudiés au Laboratoire de Cannon, sur les chats.

Après l'opération, leur glycémie est normale mais plutôt faible, leur tolérance au glycose accrue et surtout leur sensibilité à l'insuline très grande (Dworkin). Le retour de leur glycémie à la normale, après injection, est ralenti ; l'excitation psychique n'engendre plus l'hyperglycémie.

La sympathectomie est mieux supportée chez les chiens (Heymans, Bacq, Brouha), chez eux la glycémie n'est pas affaiblie, la pancréatectomie continue de produire le diabète (Lewis et Turcatti). Les effets signalés comme consécutifs à la section des nerfs vagues dans le thorax, ont été assez discordants. On peut tenir aujourd'hui pour démontré que la glycémie des animaux qui la subissent reste normale.

Contrairement à ce qu'avaient signalé Desbois et Hoet, chez le lapin, ces animaux manifestent intégralement après injection de glucose, le pouvoir de synthétiser le glycogène, dans les muscles fatigués (Dambosti, Foglia et Fernandez).

L'injection de glucose provoque une réaction secondaire d'hypoglycémie relativement forte chez le chat et aussi chez le chien (Clark, Houssay, Lewis et Foglia : Quingley, Gayet et Mademoiselle Guillaumie).

Tout se passe comme si la section des vagues supprimait une influence *inhibitrice* de ces nerfs sur la sécrétion interne du pancréas. (Hallion et Gayet). Opinion qu'ont confirmée Houssay, Lewis et Foglia, en constatant chez le chien opéré, que l'effet hypoglycémiant d'une injection d'insuline était plus lent à se corriger que chez le normal.

En ajoutant la section des vagues à la sympathectomie, Heymans et Samaan ont vu la glycémie rester normale.

ENERVATION DES GLANDES ENDOCRINES

SURRENALES.

Leur énervation n'apporte aucune modification sensible à la régulation de la glycémie, ni chez l'animal, ni chez

l'homme.

Supprimant l'adrénalinosecrétion, il faut penser qu'elle laisse subsister celle de l'hormone du cortex très hyperglycémiant (Hallion et Gayet). La suppression des capsules se traduit, chez les surrénoprives, par une grande sensibilité à l'insuline (Snudberg, Lewis et Magenta, Hallion et Gayet) et une atténuation possible, mais inconstante de l'efficacité *diabétogène* de la pancréatectomie (R. Gayet, Th. Gayet et Mlle Guillaumie).

HYPOPHYSE

Il semble que l'hypophyse soit en quelque sorte commandée par le tuber et agissant sur lui !

Ce que Mauriac, dans l'étude du diabète insipide, fait très bien comprendre, en disant : « Le diabète insipide peut s'expliquer : 1°) soit par insuffisance de la sécrétion anti-diurétique de l'hypophyse ; 2°) soit par lésion ou troubles fonctionnels des centres nerveux (il entend le tuber), *sur lesquels la sécrétion hypophysaire agit et sans lesquels elle est impuissante* » car, on le sait, la destruction du tuber empêche les extraits de lobe antérieur d'agir par freination de la polyurie).

Par ailleurs, la destruction du tuber empêche l'hypophysectomie de montrer son pouvoir hyperglycémiant, comme l'ont montré La Barre, Houssay et Biasotti, chez le crapaud.

On pourrait donc admettre que le tuber intervient dans la régulation de la glycémie par contrôle de la sécrétion hypophysaire.

La preuve histologique des relations de l'hypophyse et du tuber est fournie par les travaux de R. Collin, Drouet, Watrin et Florintin, qui, en plus, montrèrent la preuve des réactions de l'hypophyse au cours de l'hypoglycémie insulinique, par formation d'abondantes trainées de substance collagène que l'on trouve au niveau du tuber cinéreum.

En réalité, les relations fonctionnelles entre tuber et hypophyse sont complexes.

PANCREAS

Hedon, en 1889 déjà, imaginant et mettant en dérivation sur la circulation carotidojugulaire de chiens dépancratés, le processus incinatus du panréas d'un congénère, obtint des légères atténuations du diabète. Ceci, il est évident, en dehors de toute action nerveuse centrale.

Dernièrement, Gayet et Guillaumie, utilisant la technique décrite par Delezenz, Hallion et Gayet, de translation vasculaire, chez un chien du panréas d'un congénère, virent cet organe tout ennervé qu'il fut, remplir sa fonction régulatrice durant des heures entières, pendant un jour et demi dans un cas, avec une précision extrême.

D'autres expériences analogues montrèrent que si surabondant que soit le tissu de Panréas greffé (deux ou trois organes greffés simultanément à un même animal dépancraté, par ex.) la quantité d'insuline reste juste suffisante pour l'entretien de la glycémie physiologique. Et cela par voie purement humorale, puisqu'il est indifférent que les parties soient innervées ou non.

Le panréas greffé corrige les hyperglycémies provoquées par injection d'adrénaline et de glucose, de même façon qu'un panréas ayant ses connexions nerveuses.

En outre, un même panréas greffé successivement au cou de trois chiens diabétiques, ne manifeste aucun affaiblissement de son action correctrice.

Houssay et ses collaborateurs qui ont confirmé ces expériences, en ce qu'elles ont d'essentiel, admettent que le panréas vasculairement greffé au cou, se comporte exactement comme le panréas in situ privé de son innervation vagale, c'est-à-dire sécrétant plus d'insuline que le panréas normal.

Quant à l'excitant spécifique, qui sollicite ainsi du panréas les variations insulinosécrétoires voulues, c'est sans doute le glucose lui-même, attendu qu'on peut en augmentant la glycémie locale dans la glande par rapport à celle de la circulation générale, provoquer une hypoglycémie, indice d'une hyperinsulinosecrétion, comme le signalèrent par leurs

expériences Grafe et Metheleyer en 1927, et ainsi que confirmèrent Hallion, Gayet et Mlle Guillaumie, malgré leurs critiques primitives. Depuis, Houssay et Foglia reprenant les mêmes expériences en 1936 confirmèrent le pouvoir insulinosecrétoire du glucose intrapancréatique.

INTERVENTION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL DANS LA CORRECTION DES GLYCEMIES ANORMALES.

HYPOGLYCEMIES.

Leur correction se produit vraisemblablement par action directe des nerfs glycosécréteurs, sur la glycogénolyse hépatique.

Ainsi par l'intermédiaire de ces nerfs, il y a production d'hyperglycémie, chez les chiens décapités, par piqûre du bulbe (Wertheimer et Battez) ou excitation des racines cervicales (Bremer et Leclercq) ou bien par embolie bulboprotubérantielle (Tournade et Malmejac).

Heymans et Boucart ont vu que l'ennervation du foie, transformant en hypoglycémie, l'hyperglycémie habituellement provoquée par la bêta-tétrahydro-naphtylamine.

Toutes ces agressions mentionnées, ne libèrent-elles pas d'autres hormones hyperglycémiantes ?

On ne sait (Hallion et Gayet).

D'ailleurs, la discrimination entre les processus purement nerveux ou purement humoraux devient singulièrement délicate depuis que Cannon et Bacq ont montré que l'excitation du sympathique libère de la « sympathine » et que la « sympathine » est douée d'une action hyperglycémiante (Bacq).

Quoique les modifications de la glyco-régulation par section des vagues dans le thorax puisse tenir, en partie, tout au moins, à une perturbation de la fonction hépatique (Snyder, Wells et Culley), il apparaît, d'après les expériences de Zunz et La Barre, que les hypoglycémies de l'encéphale, déterminent par la voie des vagues, une inhibition de l'insulinosecrétion physiologique.

HYPERGLYCEMIES.

L'action du système nerveux central pour la lutte contre les hyperglycémies, de l'avis d'Hallion et Gayet, est discutable. En effet, les auteurs ne sont pas d'accord avec Zunz et La Barre dont Gayet. Mlle Guillaumie répétèrent les expériences sans confirmer les résultats des premiers auteurs, qui avaient trouvé que la perfusion d'une tête de chien, isolée et en continuité avec son corps, par les vagues seulement, avec du sang au taux glucosé élevé, provoquait une *inhibition de l'insulinosecrétion*.

CENTRES NERVEUX, MODIFICATEURS DE LA GLYCEMIE. — On considère actuellement qu'il existe dans l'encéphale, deux groupes de centres capables d'influer sur la glycémie, les uns bulbo-protubérantiels, les autres tubériens.

I. — CENTRES BULBO-PROTUBERANTIELS. —

a) *Hyperglycémiant*s. - L'un, *bulbaire*, est celui qu'on excite par la piquûre du quatrième ventricule, correspondant au noyau du vague (Cl. Bernard) et notamment à la partie de son noyau dorsal apparentés au système sympathique (Brugsch, Dresel et Lewy).

L'autre, *protubérantiel*. Son existence est rendue très probable par les expériences de Cannon, de Hiller et de Brooks.

b) *hypoglycémiant*s. - Un centre bulbaire hypoglycémiant fut décrit, en 1921, par Brugsch, Dresel et Lewy, au dessus du centre hyperglycémiant atteint par la piquûre de Cl. Bernard. Il comprendrait des éléments vagues du noyau dorsal du pneumogastrique.

Les influx insulino-sécrétoires du pancréas, auraient pour voie centrifuge le vague droit ou le vague gauche, ou les deux vagues, ou bien le sympathique, suivant les auteurs. Les faits furent l'objet de nombreuses critiques, néanmoins Kepinov et Guillaumie ont obtenu des résultats assez démonstratifs quant à la réalité de la transmissions de l'influence insulinosecréteur par les vagues, en utilisant des animaux réactifs sensibilisés à l'action de l'insuline, par extirpation préalable de l'hypophyse et des surrénales, et

dont ils excitaient électriquement les vagues.

Il est vrai que l'insulino-sécrétion déterminée était assez faible.

II. — CENTRES TUBERIENS. — En 1884, Loeb voulant expliquer la diabète des acromégales, envisagea l'existence d'un centre glyco-régulateur, que Brugsch, Dresel et Lewy étudièrent en 1921, puis J. Camus, Gournay et Le Grand en 1922.

Les dernières années, un grand nombre de recherches, poursuivies en Amérique et au Japon, ont donné des résultats discordants et inconstants.

Pour Miki, l'excitation d'un noyau paraventriculaire (dont la lésion donnait une glycosurie tardive à Legrand) détermine de l'hyperglycémie, et sa destruction l'hypoglycémie.

Cleveland et Ingram, en 1935, en pratiquant des lésions bilatérales du tuber, ont obtenu des hypoglycémies, et ils ont vu chez des chats dépancréatés, l'hyperglycémie diminuer jusqu'à se stabiliser à un taux normal.

Enfin, ils ont constaté que la pancréatectomie, chez un chat à lésion tubérienne bi-latérale, ne détermine qu'une poussée d'hyperglycémie faisant place en quatre jours à la normale.

Or, ce sont là des phénomènes que l'on observe chez les hypophysectomisés et qui disparaissent si on leur injecte un extrait du lobe antérieur (Houssay).

On pourrait donc interpréter les expériences de Cleveland, Ingram et Davis, en admettant que le tuber intervient dans la régulation de la glycémie par contrôle de la sécrétion hypophysaire (Hallion et Gayet).

HYPOPHYSE

Nous avons énuméré au début de ce chapitre les hormones hypophysaires ayant une relation avec les régulations de la glycémie et nous n'avons fait que citer l'hormone particulièrement intéressante et bien étudiée par Houssay et ses collaborateurs : l'hormone diabétogène de l'anté-hypophyse. Regardons de plus près le travail de ces auteurs et citons quel-

ques uns des passages résumant leurs recherches. (9).

« ... Dans plusieurs notes, nous avons démontré, depuis 1932, que l'extrait alcalin du lobe antérieur de l'hypophyse possède une action diabétogène. Il aggrave le diabète de Sandmeyer et le diabète atténué des animaux sans hypophyse et sans pancréas. Il intensifie aussi le diabète phlorizinique des hypophysoprives à jeun et évite leur mort en hypoglycémie.

» Il produit un état diabétique chez le chien normal, caractérisé par de l'hyperglycémie, augmentation des corps cétoniques du sang et de l'urine ; si on injecte du glucose dans les veines, la chute de la glycémie est lente et, en général, le quotient respiratoire ne monte pas, il y a de plus dans le plasma sanguin : augmentation des protéines, des liquides et du cholestérol, de l'acide lactique, des phosphates, de l'anhydride carbonique, du calcium, du magnésium, diminution du chlore et du sodium ; il y a enfin augmentation du glutathion dans les hématies. Cet extrait accroît fortement la résistance aux effets toxiques et hypoglycémisants de l'insuline ».

En outre, Campos, Curutchet et Lanari ont constatés que le foie est nécessaire pour l'effet diabétogène chez le crapaud. L'extirpation du foie de chiens, atteints de diabète antérohypophysaire manifeste, produit une chute immédiate et progressive de la glycémie qui descend à des taux hypoglycémiques.

Donc cette hyperglycémie, comme celle du diabète pancréatique, ne peut se maintenir sans la présence du foie.

« ... L'extrait diabétique antérohypophysaire possède une action diabétogène extra-pancréatique, car il intensifie fortement le diabète pancréatique, spécialement celui très atténué de certains chiens hypophysoprives ». (Houssay et ses

(9) B. A. Houssay et V. G. Foglia, « Diabète Antéhypophysaire et fonction endocrine ». C. R. Soc de Biol, Buenos-Aires, 6-8-36.

collaborateurs).

Les auteurs greffent un pancréas de chien normal au cou de cinq chiens chloralosés, en plein diabète hypophysaire produit par l'extrait antérieur ; à deux d'entre eux, ils extirpent le pancréas. Dans ces conditions, ils constatèrent des fluctuations glycémiques, mais en aucun cas l'hyperglycémie ne fut corrigée ; ceci est remarquable, disent les auteurs, car le pancréas normal fait baisser rapidement l'hyperglycémie de chiens diabétiques jusqu'au niveau normal de glycémie.

Le pancréas du chien en état de diabète hypophysaire produit moins d'insuline que le pancréas normal, car si on le greffe au cou d'un chien diabétique pancréatique, il fait baisser ou non son hyperglycémie, mais sans atteindre sa glycémie normale.

Helena de Benedetto a démontré que, chez les chiens injectés avec de l'extrait antérophypophysaire, la résistance à l'insuline augmente. Cette résistance appartient aux tissus, tandis que l'action du sang est accessoire, ainsi que l'ont montré Houssay et Foglia en remplaçant le sang des animaux (chiens), injectés avec de l'extrait ante-hypophysaire, dans une proportion de 87 % de la totalité de la masse sanguine, et ont vu ainsi que les chiens ont conservé l'insulinorésistance.

Houssay et Biasotti ont montré expérimentalement, d'autre part, que le pouvoir diabétogène, ne peut se manifester, qu'en disposant d'un tuber intact.

Mauriac présente une observation clinique, illustrant cette façon de voir.

Ainsi, l'hypophyse possède : 1°) l'hormone diabétogène ; 2°) paraît dépendre du tuber quant à l'utilisation de cette hormone antéhypophysaire, dans une certaine mesure. Nous verrons que, pour Képinow, une fonction parallèle au tuber est proposée pour les surrénales ; 3°) l'hypophyse agit sur le tuber, par dépôt de substance collogène, au cours de l'hypophycémie insulinaire.

Il est donc évident que les relations TUBER-HYPOPHY-

SE ne sont pas très simples et doivent encore être étudiées.

Enfin, terminons sur la notion nouvelle : rôle trophique de l'hypophyse vis-à-vis du système neurovégétatif.

Roussy et Mosinger ont étudié cette question et mis en évidence les réactions histologiques du système neurovégétatif, consécutives à des injections de lobe antérieur d'hypophyse. Ces réactions consistaient en probifération des cellules sympathiques de ce système. Ils ont montré, en outre, par là que la doctrine de l'immutabilité à vie du système nerveux était fausse, tout au moins, en ce qui concerne la partie végétative (Plurinuéose neuronale expérimentale consécutive à l'injection répétée d'extrait ante-hypophysaire. C. R. Soc. de Biol., 122.1290, 1536).

TROISIEME PARTIE

ESSAI DE PATHOGENIE DU DIABETE

I. — Quel est l'organe directeur de la glycorégulation.

Il résulte de l'exposé sur les régulations neuro-hormonales de la glycémie, que l'organisme possède la faculté humorale de maintenir la glycémie à son taux normal. Le système nerveux central ne paraît avoir d'action efficace, que sur les hypoglycémies.

Le rôle du Foie est certainement très important dans les processus glycorégulateurs ; mais ce rôle vient très probablement après celui du pancréas. Aussi quoique indispensable, il n'est certainement pas au début de la chaîne complexe de la glycorégulation.

A la question de savoir : quel est l'organe qui est au début de cette chaîne ; les uns dirons le pancréas.

L'hypophyse, voudraient dire les expérimentateurs, avec HOUSSAY en tête.

Enfin, toutes les glandes peuvent être à l'origine du diabète, ensemble ou séparément, diront les autres.

Toutes ces réponses ne nous paraissent pas satisfaisantes. A ceux qui attribuent au pancréas le rôle capital, nous croyons pouvoir répondre, en nous basant sur des faits expérimentaux. A ceux qui expérimentalement ont démontré le rôle très important de l'hypophyse, nous oserons remarquer : qu'ils n'ont malheureusement pas tenté d'appliquer

leurs données en clinique humaine. C'est là que nous espérons réaliser en nous appuyant sur des faits cliniques, des constatations anatomopathologiques des notions modernes d'histophysiologie, et des conceptions théoriques. Enfin, quant à ceux qui reconnaissent au diabète plusieurs origines, nous sommes partiellement d'accord avec eux. Car si selon eux plusieurs facteurs entrent en jeu pour donner le diabète, nous admettrons de notre côté que, ces divers facteurs retentissent, en dernière analyse, sur l'hypophyse et provoquent une dysrégulation de cette glande. Dysrégulation qui sera, ainsi que nous le verrons à la base du diabète. Ces divers facteurs, en dehors des grosses lésions viscérales pouvant donner le diabète d'une manière ou d'une autre, nous les groupons sous le terme général de facteur X.

II. — L'hypophyse intervient dans la glycorégulation expérimentale.

Ceux qui parlent de rôle capital du Pancréas, dans les régulations de la glycémie, avancent en définitive, les cas expérimentaux où le Pancréas en dehors de toute connexion nerveuse, mis en dérivation carotidojugulaire, règle la glycémie d'un animal dépancréaté. Et cela aussi bien avec un seul pancréas en dérivation ou avec trois à la fois pour le même animal dépancréaté.

L'école qui voudrait nous orienter, d'après l'expérimentation, vers l'hypophyse, montre que : d'une part la pancréatectomie est en quelque sorte compensée par l'hypophysectomie, d'autre part que les injections de lobe antérieur d'hypophyse pendant un temps assez long, déterminent l'apparition d'un diabète. Cette école semble aboutir à mettre en cause l'hypophyse, par deux voies opposées.

Ainsi les premiers s'étonnèrent, de ce que le pancréas

nerveusement isolé et greffé au cou d'un animal dépancréaté, régla la glycémie de celui-ci admirablement, pendant un temps suffisamment long pour que l'expérience ait de la valeur. Et lorsque plusieurs pancréas nerveusement isolés et mis en dérivation sur le même animal, réglèrent la glycémie de celui-ci sans que l'animal présente de l'hypo-glycémie, ils mirent en avance le rôle capital du pancréas dans la régulation de la glycémie. Tout cela semble logique et solide.

OUI, MAIS L'ANIMAL AUQUEL ILS ENLEVAIENT LE PANCREAS POUR REGLER SA GLYCEMIE PAR D'AUTRES PANCREAS D'ANIMAUX CONGENERES, POSSEDAIT SON HYPOPHYSE.

Nous ne nous étonnerons donc pas de cette admirable qualité du Pancréas et nous dirons que celui-ci ne fait que répondre à une excitation locale du sang de l'animal dépancréaté qui irrigue l'organe en dérivation carotidojugulaire (en effet, ne savons-nous pas que le pancréas isolé, irrigué par du sang à un certain taux d'un certain sucre répond par de l'insulinosecrétion). En définitive : EN ADMETTANT QUE CETTE HYPERGLYCEMIE AIE SON ORIGINE DANS L'ACTION DE L'HYPOPHYSE (RESTANTE) DE L'ANIMAL PANCREATECTOMISE, C'EST A CELLE-CI QU'IL FAUT ATTRIBUER LA BONNE MARCHE DE LA GLYCOREGULATION, DANS LES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

Cette excitation locale apportée par voie humorale, peut porter sur les fonctions nerveuses ganglionnaires, intrapancréatiques décrites par les différents histo-physiologistes ou bien sur les complexes sympathico-insulaires de VAN CAPENHOUT, décrits chez l'homme adulte en 1935 par SIMMARD, et très richement vascularisés, ce qui incite à

admettre qu'ils se prêteront très facilement à cette besogne où la voie humorale jouera le rôle conducteur de l'excitant spécifique de l'insalinosecrétion (voir chapitre : facteurs théoriques... molécules type A.)

Ainsi nous dirons que la régulation de la glycémie, chez l'animal pancréatectomisé, se fait par voie humorale et par l'intermédiaire du Pancréas MAIS CELUI-CI NE FAIT PLUS QUE FONCTIONS D'OUVRIER. LE ROLE PRINCIPAL PASSANT A L'HYPOPHYSE.

Le Pancréas aura tout le travail, il s'acquittera avec conscience admirablement, pourra-t-on dire, mais il ne fera qu'obéir aux ordres humoraux du sang où l'hypophyse aura élaborée préalablement des molécules sucrées insulinoexicatrices.

Cette conclusion apparemment paradoxale, ne parait plus comme telle dès qu'on se rappellera que l'excitation physiologique de l'insulinosecrétion est le sucre lui-même.

Ainsi le sang arrive au pancréas correcteur et celui-ci répond au facteur hyperglycémiant, par une insulinosecrétion disons pour le moment : quantitativement proportionnelle à l'hormone diabétogène du sang (première cause de l'hyperglycémie) et tout rentre en ordre ; la glycémie restant normale.

Si l'on met deux ou trois pancréas en dérivation, au cou du chien pancréatectomisé, ceux-ci régleront normalement la glycémie, justement parce que l'animal possède son facteur hyperglycémiant en quantité habituelle, c'est-à-dire normale. Donc l'ensemble des pancréas donnent autant d'insuline qu'un seul en donnerait ; le fait s'explique bien si l'on admet que cela tient à ce que le facteur qui commande l'hyperglycémie, reste du même ordre de grandeur

qu'auparavant. *Ce rôle d'organe débiteur du facteur hyperglycémiant, dans les conditions normales d'expérience, ne peut être tenu que par l'hypophyse indemne.* Celle-ci, en effet, non touchée, secrète comme auparavant, dans le temps qui suit l'extirpation pancréatique.

On pourrait nous objecter que celle-ci est touchée par la pancréatectomie et que par conséquent elle n'est pas au début de la chaîne complexe de la glycorégulation. Quoique cela ne soit pas bien prouvé, il n'en reste pas moins vrai que le contraire ne l'est pas, irréfutablement.

Cependant, nous admettons difficilement que l'hypophyse soit touchée par la pancréatectomie. Nous croyons plutôt que le pancréas n'a d'influence que sur les effets du facteur hyperglycémiant, secrété par l'hypophyse. En effet, la pancréatectomie n'influence pas l'hypophyse, puisque celle-ci remplit ses fonctions parfaitement, en ce qui concerne le débit en facteur hyperglycémiant, dès que l'on met en dérivation carotidojugulaire, le pancréas d'un animal congénéré. S'il n'en était pas ainsi il y aurait trouble de la glycorégulation de l'animal et notamment : hypoglycémie. Or, ce n'est pas le cas.

Nous pouvons donc admettre que l'hypophyse reste indemne, au cours du diabète expérimental, par pancréatectomie.

Nous convenons d'autre part que l'hypophyse peut être lésée au cours du diabète expérimental : *mais* à la longue seulement et par un mécanisme d'auto-inoxication du fait des troubles métaboliques.

D'ailleurs, si cette glande n'était pas au début de la chaîne de la glycorégulation et si cette glycorégulation expérimentale par des pancréas en dérivation carotidojugulaire, dépendait principalement de ceux-ci et non du facteur hyper-

glycémiant de l'hypophyse, charié dans le sang et agissant localement sur l'insulinosecrétion des pancréas, comment expliquer le fait que les pancréas ne donnent pas d'hypoglycémie ?

Ne sont-ils pas nombreux pour un même animal ?

Ne sont-ils pas nerveusement isolés ?

Il est vrai qu'il y a des ganglions nerveux intrapancréatiques, véritables petits cerveaux périphériques, pour employer l'expression de Bichat. Mais il est plus facile d'admettre que ces petits cerveaux périphériques obéissent à des incitations locales, d'intensité et de qualité déterminée par un organe plus spécialisé, comme l'hypophyse, qui leur enverra ses ordres par voie humorale, que d'attribuer à ces formations isolées et primaires, une faculté régulatrice de premier plan.

Ainsi donc, on peut admettre que :

1°) l'hypophyse n'est pas touchée, au cours des pancréatectomies ;

2°) que c'est elle qui donne des ordres, par voie humorale, aux pancréas en dérivation carotidojugulaire. Et que ceux-ci, ou celui-là, ne font qu'obéir, en tant qu'organes à fonction déterminée, par des réponses appropriées d'insulinosecrétion aux incitations hypophysaires. Ces incitations sont reçues par les formations intrapancréatiques neurovégétatifs.

III. — Dysfonctionnement hypophysaire, sympathicotomie et diabète sucré.

Dans le chapitre précédent, étudiant les faits expérimentaux, nous avons, croyons nous, admis avec raison que le pancréas, ne joue pas le premier rôle dans le diabète sur-

venant après pancréatectomie et que l'hypophyse garde tous ses droits à ce rôle, si l'on veut bien revoir les faits, en les considérant du point de vue auquel nous nous plaçons.

Mais en clinique, cela est-il exact ?

Si vraiment l'hypophyse a un rôle de premier plan, dans le diabète sucré, comment le mettre en évidence ?

Il est vrai que dans certaines conditions pathologiques, telles que : grossesse, acromégalie, l'hypophyse a présentée cette manifestation de son hormone hyperglycémiante ; mais le diabète sucré est autre chose que ces états, dont l'un ne correspond qu'à une période transitoire et l'autre à une maladie se différenciant nettement du diabète sucré.

Si l'hormone diabétogène de l'hypophyse prend une part capitale dans la régulation normale de la glycémie, comme les travaux de Houssay et ses collaborateurs le laissent supposer, *à partir de quel moment cette hormone est-elle débitée par l'hypophyse en quantité ou qualité anormale, pour qu'il y ait trouble de la glycorégulation et, partant, diabète ?*

Logiquement, nous sommes tentés de répondre : *à partir du moment où l'hypophyse a subi une dysrégulation, du fonctionnement de son lobe antérieur et notamment de sa fonction « hormono-diabétogène ».*

Il s'agit donc de décélérer ce dysfonctionnement hypophysaire, chez les diabétiques, pour pouvoir parler de dysfonctionnement.

Comment nous y prendrons-nous ?

Sur quoi nous baserons-nous ?

La question est complexe et la tâche difficile.

Nous tirerons cependant sur plusieurs bouts qui pendent de ce paquet de fils, sorte de nœud Gordien, que représente

le diabète sucré.

Certes, nous n'aurons pas la prétention de résoudre définitivement le problème complexe de la pathogénie du diabète, mais nous croyons pouvoir défendre en clinique, une origine hypophysaire au diabète sucré de l'homme.

Si bientôt, diabète hypophysaire sera synonyme de diabète sucré (il ne s'agit évidemment pas du diabète hypophysaire des acromégales), la dysrégulation de l'hypophyse ne peut être comprise que dans le sens de l'hyperpituitarisme. C'est donc aux signes d'hyperpituitarisme des diabétiques, s'ils en présentent, qu'il faut s'adresser pour déceler le dysfonctionnement de leur hypophyse ; auquel, dysfonctionnement, nous attacherons l'origine du diabète.

SIGNES D'HYPERPITUITARISME DANS LE DIABETE.

Il y a les signes classiques d'hyperpituitarisme, rencontrés chez les diabétiques acromégales ; mais les autres diabétiques ne présentent pas ces signes, nous sommes obligés de renoncer à s'en servir, comme critère de l'hyperfonctionnement hypophysaire.

Il y a, ou il y aura, le dosage du facteur hyperglycémiant dans le sang. Mais attendons que ce facteur hyperglycémiant soit isolé et chimiquement précisé, pour avoir de ses dosages...

Il y a, en outre, les autres hormones du lobe antérieur de l'hypophyse à doser.

Car, on serait tenté de penser que : il n'y a pas de raison pour qu'elles ne soient pas troublées dans leur sécrétion et élimination, du moment qu'elles tiennent d'une hypophyse de diabétique, en état de dysfonctionnement, qui, justement, donnerait le diabète. En effet, on ne pourrait concevoir une

glande troublée en ce qui concerne sa fonction A et se comportant normalement quant à ses autres fonctions de glande endocrine.

Evidemment, cela n'est pas absurde ; mais, en mettant à part la difficulté de ces dosages biologiques, il faudrait d'abord préciser, les rapports entre l'hormone diabétogène et les autres hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, pour pouvoir tirer des conclusions quant au fonctionnement hypophysaire pour ce qui concerne son rôle diabétogène, à partir des dosages de ses autres hormones.

Or, ces rapports entre l'hormone diabétogène et les autres hormones de l'antéhypophyse, ne sont pas connus. Il se peut d'ailleurs que le coefficient qui les unit, soit tel, qu'il n'y ait pas d'intérêt à chercher à doser ces hormones, pour se rendre compte ce qui se passe du côté de l'hormone de Houssay.

Il résulte que nous n'avons pas de signes d'hyperpituitarisme, connus jusqu'à présent, chez les diabétiques.

Faute de mieux, nous nous adresserons au fait que nous avons constaté chez les diabétiques, la sympathicotomie de ces malades.

IV. — La sympathicotomie, signe de dyspituitarisme chez les diabétiques.

Il s'agit de considérer le symptôme de la sympathicotomie des diabétiques sous l'aspect de critère du dysfonctionnement hypophysaire.

Ensuite, un parallélisme, entre une cause commune, la dysrégulation hypophysaire et deux effets coexistants (diabète et sympathicotomie) peut être tenté, avec les conséquences qui s'en suivent.

LA SYMPATHICOTONIE EST D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE.

On peut attribuer la sympathicotonie des diabétiques à l'hypophyse ; car, dernièrement, Roussy et Mosinger reconnaissent à cette glande un rôle de trophicité sur le système neurovégétatif (10). A ce rôle de trophicité, nous avons cherché à attribuer des lésions du système neurovégétatif des diabétiques, une fois que la possibilité de défendre une origine hypophysaire au diabète sucré a germée dans notre esprit, au cours des examens quotidiens du tonus neurovégétatif, que nous fîmes pendant plus d'un an, dans le Service de notre maître, le Professeur agrégé, Guy Laroche, à l'Hôpital Tenon.

Nous tenons à lui exprimer toute notre vive gratitude, pour nous avoir accueilli dans son Service et pour tous les encouragements et sacrifices qu'il consentit, pour l'étude de la sensibilité cutanée des diabétiques, question à partir de laquelle une voie latérale nous mena personnellement à soutenir cette Thèse.

Attribuer les perturbations du tonus neurovégétatif à une action hypophysaire, c'est bien... mais il nous fallait démontrer l'existence de ces lésions neuro végétatives des diabétiques et là nous avouons avancer peu d'arguments et ceux-ci très anciens ; car les auteurs depuis Mering, Minkowsky et Hedon, médusés tous par le pancréas et ensuite par l'insuline de Banting et Best, n'ont vu que cette glande et tout ce qui la concerne de près, sans s'occuper beaucoup des au-

(10) Le rôle des autres causes (infections générales ou gastrointestinales, auto-intoxication), n'est pas à rejeter certainement. Mais cela n'exclut pas l'action hypophysaire sur le système neurovégétatif.

tres aspects du problème. Aussi peu d'auteurs et ils sont tous anciens, parlent des lésions du système neuro-végétatif des diabétiques.

Les quelques faits que nous exposerons relativement à cette question ont été puisés dans la Thèse de Laignel-Lavastine (Etudes sur le Plexus solaire, thèse de Paris, 1902-1903).

PERTUBATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU SYSTEME NEURO-VEGETATIF DES DIABETIQUES

Percy, en 1842, a trouvé : les ganglions semi-lunaires, les splanchiniques et les pneumogastriques, « grossis et indurés chez les diabétiques ».

En 1869, Klebs et Munk ont notés une destruction notable des cellules nerveuses et du plexus solaire.

Puis, Lubinof a décrit la sclérose des ganglions sympathiques et l'atrophie de leurs cellules.

Saundby est plus catégorique et affirme qu'il n'a jamais vu l'hypertrophie des ganglions sémi-lunaires en dehors du diabète. Dans le diabète, il a vu cette hypertrophie aller jusqu'au double de leur volume normal.

Herel rapporte un cas d'atrophie des ganglions sémi-lunaires.

Enfin, nous empruntons à la thèse de Thierlois (1892) le résultat d'une expérience, qui n'a comme tort que le fait d'être seule et unique... « la résection des canaux et de la partie verticale du pancréas n'amène pas de glucosurie.

Vingt jours après, l'ablation presque totale du pancréas entraîna l'apparition d'un diabète maigre, qui dura quatre vingt jours.

Autopsie : 1) fragment du pancréas persistant.

2) *hypertrophie des ganglions semi-lunaires*, ainsi que des ganglions nerveux échelonnés sur les branches du plexus solaire ».

En plus de ces examens macroscopiques montrant des ganglions solaires altérés, nous avons quelques examens microscopiques de ganglions solaires de diabétiques, donnant des résultats manifestement pathologiques.

Ainsi sur cinq malades diabétiques, dont les ganglions solaires et cervicaux furent examinés (macroscopiquement et microscopiquement) par Graupner, l'auteur, dans deux cas, ne trouve pas d'altération, tandis que dans les trois autres, l'autopsie et l'examen microscopique montrèrent des lésions, consistant en : hypertrophie des ganglions avec prolifération du tissu conjonctif, ou bien en simple infiltration entre les cellules, lorsque les ganglions avaient l'apparence normale. Dans un cas de mort dans le coma, il constate la présence de cellules pigmentaires.

Les splanchniques, dans un cas, contenaient très peu de fibres à myéline, dans un autre cas, ils étaient remarquablement minces et les ganglions semi lunaires normaux.

Nous pouvons donc admettre comme un fait presque certain, faute de preuves contraires parmi les auteurs modernes, qui ne se sont pas occupés de la question, que dans la grande majorité, les diabétiques présentent des altérations de leurs ganglions sympathiques préviscéraux (solaires et cervicaux), altérations telles que les décrivent : Percy, Klebs, Munk, Lubinoff et Saundby et telles que Thiolois les observa chez un chien diabétique après pancréatectomie.

Ces constatations ont une grande importance à la lumière des notions nouvelles.

En effet, connaissant maintenant le rôle trophique de l'hy-

pophyse sur le système neurovégétatif, nous attribuons ces altérations à un dysfonctionnement hypophysaire, pour une partie au moins, le reste étant dû à des causes gastro-intestinales, d'ordre infectueux ou d'auto-intoxication.

Ces altérations étant, les unes d'ordre hypertrophique, les autres atrophiques, comment les expliquer par une même influence, qui serait l'action trophique de l'hypophyse ?

De la façon suivante : On a montré que le système neurovégétatif peut se régénérer (11) ; alors les ganglions hypertrophiés où le tissu conjonctif semble étouffer les cellules sympathiques ganglionnaires correspondent à la phase de la maladie qui suit de près (2-3 ans) le début du diabète et seront l'expression d'une réaction de défense locale du tissu conjonctif, contre la tendance par trop expansive, de l'élément noble des ganglions.

L'atrophie et la sclérose constatées d'autre part au niveau des ganglions sympathiques, correspondront, suivant cette façon de voir, à une période ultérieure de la maladie, pendant laquelle, la prolifération initiale de l'élément noble ayant été jugulée, par l'hypertrophie réactionnelle du tissu de soutien, et l'irrigation se faisant mal, la sclérose et l'atrophie s'installent.

Cela explique, croyons-nous, la diversité des lésions constatées, et met d'accord tous les auteurs.

Cela cadre, en outre, bien et avec la fonction trophique que Roussy et Mosinger attribuent à l'hypophyse, et avec la perturbation directe ou indirecte de cette fonction, paral-

(11) Roussy et Mosinger, Plurinuécléose neuronale expérimentale, consécutive à l'injection répétée d'extraits hypophysaires. - • C. R. Soc de Biol », 1936 - CXXII, p. 1290.

lèlement avec la fonction diabétogène de cette glande, pendant le diabète, et, en outre, avec la théorie que nous nous servons pour expliquer la pathogénie de la sympathicotomie en général et celle des diabétiques en particulier.

* * *

Ainsi, donc, nous croyons pouvoir expliquer le symptôme sympathicotomie, des diabétiques, par une dysrégulation de la fonction trophique de l'hypophyse vis-à-vis du symptôme neuro-végétatif ; cette fonction de trophicité est attribuée, ainsi que nous l'avons vu, par Roussy et Mosinger au lobe antérieur de la glande.

Or les extraits de lobe antérieur, maniés d'une façon appropriée, ont donné à Houssay et ses collaborateurs : un diabète expérimental.

Ainsi, nous voyons, en clinique, une dysrégulation hypophysaire, donner la sympathicotomie ; cette sympathicotomie, survenant chez des diabétiques, il est naturel de pouvoir admettre que le diabète lui-même, est également dû à une dysrégulation hypophysaire, puisque, d'autre part, un dys-pituitarisme expérimental, donna à Houssay et ses collaborateurs, le diabète.

Nous admettons donc, suivant cette conception, que sympathicotomie et diabète, sont dûs à la dysrégulation de deux fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse :

1°) la fonction de trophicité de l'hypophyse sur le système neuro-végétatif ;

2°) la fonction hypophysaire ayant un rôle dans le maintien de l'hyperglycémie.

Nous envisageons, donc au diabète sucré, une origine hypophysaire.

Pour appuyer cette hypothèse de dysrégulation de la fonction de trophicité, nous avons :

- 1°) l'argument clinique que constitue la sympathicotonie ;
- 2°) des lésions des ganglions solaires, qui donnent la sympathicotonie suivant le mécanisme que nous proposons en étudiant la pathogénie du réflexe solaire ; lésions que nous attribuons à la dysrégulation de la fonction de trophicité que possède l'hypophyse, suivant Roussy et Mosinger, sur le système neuro-végétatif.

Pour appuyer la dysrégulation de la fonction hypophysaire, ayant à faire avec la régulation de la glycémie, nous avons :

- 1°) le diabète ;
- 2°) la possibilité d'envisager, en clinique, par analogie, avec ce qui se passe expérimentalement, l'éventualité d'un hyperpituitarisme donnant ce diabète.
- 3°) des preuves anatomopathologiques de cette dysrégulation hypophysaire, au cours du diabète (voir : Etude des lésions des glandes endocrines des diabétiques).

V. — De l'hypophyse, par les surrénales, au diabète, en passant par la sympathicotonie.

Si l'on étudie les corrélations fonctionnelles, entre le pancréas, les surrénales et l'hypophyse, en se basant sur les travaux de Sundbed, Lewis, Hallion et Gayet, on conclura avec Burn, Magenta et Biasotti Vogtlin, Thomson et Duun, Geisling et Britton, Kepinow et Guillaumie, qui ont également étudié la question, que la glycémie de l'animal normal est réglée de la façon suivante : d'une part, la sécrétion de l'insuline, commandée par le taux du sucre sanguin, tend à diminuer la glycémie ; d'autre part, la sécrétion *simultanée*

des surrénales et de l'hypophyse, partiellement aussi sous la dépendance du taux du sucre sanguin, tend à faire remonter la glycémie, en libérant les réserves de glycogène de l'animal. La « sécrétion simultanée des surrénales et de l'hypophyse » veut dire que l'hormone diabétogène de l'hypophyse, ne peut agir efficacement qu'en présence d'adrénaline.

Or, en donnant à l'hypophyse le rôle capital, dans la production du diabète sucré, ainsi que nous le faisons, les faits expérimentaux, constatés par ces auteurs et les conclusions qu'on en tirent, s'expliquent non plus dans le domaine expérimental seulement, mais aussi dans celui de la clinique humaine.

En effet, puisque l'hypophyse a besoin d'adrénaline pour manifester bien son action diabétogène, il est logique de croire, qu'elle en trouvera chez les diabétiques, sujets sympathicotoniques.

Faut-il déduire de là que le facteur qui, en clinique, provoquera le dysfonctionnement hypophysaire, origine du diabète, donnera également l'ensemble : sympathicotonie adrénalinosecrétion, qui est favorable à la manifestation de l'action diabétogène de l'hormone de Houssay et ses collaborateurs ?

(Ce facteur, qui donne la dysrégulation hypophysaire et, partant, le diabète selon notre théorie, nous l'appellons, ainsi qu'on le verra plus loin facteur X).

Faut-il admettre que ce facteur X, tout en poussant la fonction diabétogène de l'hypophyse à se manifester d'une façon intense, prépare, en même temps, un terrain où celle-ci pourra mieux agir ? C'est possible. Mais ce facteur X, ce trouble, saurait vraiment trop bien faire les choses...

Aussi étant moins finaliste, nous envisagerons le problème d'une façon légèrement différente.

Nous admettrons que : ce n'est pas seulement l'hormone diabétogène que l'hypophyse donne, lorsque perturbée par le facteur X, elle provoque le diabète, mais, en plus, elle donne un autre facteur, disons Z ; celui-ci, par la sympathicotomie qu'il provoque, donne l'adrénaline nécessaire à l'action de l'hormone diabétogène.

A la question : cet autre facteur Z, comment donnerait-il la sympathicotomie ? On pourrait répondre : En agissant sur le système neuro-végétatif par son action trophique, système auquel il donne les bouleversements constatés chez les diabétiques et auxquels nous avons attribué la sympathicotomie. (Voir pathogénie du réflexe solaire).

Ainsi, nous verrons mieux tenir l'ensemble :

- 1°) trouble hypophysaire, avec conséquence : le diabète ;
- 2°) origine hypophysaire des lésions neuro-végétatives des diabétiques ;
- 3°) conséquence de ces lésions : la sympathicotomie, selon notre mécanisme ;
- 4°) l'action secondaire de la sympathicotomie, par l'adréalinosecrétion co-existante, en association avec l'hormone diabétogène, sur la production du diabète.

/ * * *

VI. — La sympathicotomie des diabétiques prend une part très active dans la genèse du diabète.

En dehors de l'action indirecte que possède la sympathicotomie, en aidant, par adréalinosecrétion, l'hypophyse à manifester son pouvoir hyperglycémiant (voir chapitre précédent), nous pouvons dire, en outre, qu'elle a un rôle plus

direct et plus important encore dans la genèse du diabète.

En effet, dans un récent travail, Sendrail M., Cahuzac M. et Garipuy A. (Presse Médicale. 15-12-37) montrent qu'il y a abaissement du taux glycémique de chiens normaux, après sympathicectomie péripancréatique, par modification de l'irrigation pancréatique. Les résultats se maintiennent pendant de long mois.

Nous sommes amenés à conclure, en tenant compte de nos investigations et de ces faits, que : la sympathicotomie prend une part énorme dans la genèse du diabète, au moins par deux voies, différentes ; c'est-à-dire :

1°) En aidant, par l'adrénalinosecrétion, la manifestation diabétogène de l'hypophyse ;

2°) En modifiant l'état d'irrigation pancréatique, dans un sens entravant l'insulinosecrétion.

Si nous envisageons le mécanisme d'action de la sympathicotomie dans la genèse du diabète par modification de l'état d'irrigation sanguine du pancréas, nous dirions : suivant la théorie de la sympathicotomie, le diabétique présente un état de trouble permanent de sa circulation abdominale et notamment il présente au niveau de ses viscères abdominaux une tendance à la vasodilatation. Or, avons-nous dit, celle-ci peut être provoquée, soit par excitation mécanique du Plexus solaire et intervention consécutive des centres neuro-végétatifs (donnant : vasodilatation abdominale et vasoconstriction pulmonaire), soit par intervention de ces mêmes centres « hypertrophiés », avons-nous dit de par la constitution du sujet (et donnant les mêmes vasodilatations abdominales et vasoconstriction pulmonaires. (Voir théorie de la sympathicotomie et constitution, page 22-32...).

D'une manière ou d'une autre, le résultat est celui-ci

mauvaise irrigation sanguine du Pancréas. Il est logique d'admettre que les fonctions de l'organe s'en ressentent. C'est par là que nous voudrions expliquer la défficiency de l'insulinosecrétion et partant le diabète.

Il ne faudrait pas trop nous étonner comment la vasodilatation abdominale et partant pancréatique due à la sympathicotomie pourrait gêner l'insulinosecrétion. En effet ainsi que nous l'avons déjà dit, cette vasodilatation n'est pas permanente, mais survient par moments, lorsque les centres neurovégétatifs entrent en jeu, soit d'eux-mêmes, soit incités par les cellules sympathiques du plexus solaire.

De sorte qu'on pourrait se demander si, ce qui compte surtout dans la genèse du trouble, c'est bien l'élément vasodilatation lui-même, ou bien le fait que celle-ci survenant par moments crée le désordre circulatoire, dont nous parlons ailleurs, qui trouble le débit sanguin au niveau du Pancréas, créant par moments une congestion par stase qui viendra inhiber les processus insulaires d'élaboration insulinienne.

Nous sommes enclins à admettre plutôt cette deuxième éventualité, car cela est plus logique et surtout nous pouvons le dire depuis quelques jours. SENDRAIL et ses collaborateurs, dans leur travail tout récent, ont vu que, pendant les premières semaines suivant la sympathectomie péripancréatique chez des chiens normaux, il y a congestion intense des îlots de Langerhans qu'ils attribuent à une stase, stase correspondant à un état hyperglycémique de l'animal (Presse Médicale du 15 décembre 1937).

Notons pour revenir à l'hypophyse que nous attribuons la sympathicotomie des diabétiques à l'hypophyse dérégulée. Là encore le diabète joint indirectement l'hypophyse.

VII. — Ce que nous enseigne l'étude

des lésions des glandes endocrines des diabétiques.

WEICHELBAUM parle d'une dégénérescence calcaire et

Ainsi que nous l'avons vu, l'hypophyse, aux points de vue examinés jusqu'à présent, tient bien son rôle de «*primum movens*» dans la genèse du diabète sucré de l'homme.

Dans ce chapitre, nous allons étudier les altérations des diverses glandes endocrines des diabétiques, et puiser les arguments que nous jugerons utiles.

Les altérations des glandes endocrines des diabétiques ont été étudiées par des nombreux auteurs et notamment : E. KRAUSS, F. RATHERY, MARRANON, WARRAN, M. LABBE et M. PETRESCO.

Au cours du diabète sucré, les investigations anatomopathologiques se sont tournées souvent, vers le Pancréas, les surrénales, la thyroïde, et l'hypophyse. Il n'en reste pas moins vrai que ces investigations n'ont pas encore tout donné.

PANCREAS. Il fut étudié non seulement en tant que glande endocrine, mais avant même que la notion des glandes endocrines fut créée. Surtout depuis que VON MERING et MINKOWSKY démontrèrent son rôle important dans la glycorégulation, que HEDON précisa par la suite et que LAGUESSE attribua aux îlots de LANGUERHANS.

LANCERAUX en 1877 a fait connaître, dans une communication à l'Académie de Médecine, qu'au cours du diabète grave il se produisait des lésions dégénératives dans le Pancréas.

OPIE en 1901 signale au contraire, des cas de diabète, où le Pancréas ne paraît pas modifié aussi bien microscopiquement que macroscopiquement. Par la suite d'autres auteurs confirmèrent les observations de OPIE.

THOINOT et DE LAMARE décrivent une dégénérescence pigmentaire. (1)

Les américains apportèrent des statistiques très intéressantes et, à l'heure actuelle, on estime que les lésions ne se rencontrent que dans 30 à 40 pour 100 des cas de diabète, seulement.

Que devient dans ces conditions la thèse du diabète d'origine Pancréatique ? La réponse est évidente ; Elle ne trouve aucun argument dans les constatations anatomopathologiques.

SURRENALES. Elles ne présentent pas de lésions bien caractéristiques et constantes ; les auteurs écartent la possibilité d'un rôle capital des surrénales, dans le diabète.

THYROIDE. Au niveau de cette glande on trouve des altérations, laissant entrevoir un hyperfonctionnement thyroïdien, dans des nombreux cas de diabète. Pour M. LABBE cet hyperfonctionnement thyroïdien, serait dû directement à l'insuffisance pancréatique endocrine. Cela paraît improbable depuis qu'on connaît que l'hypophyse donne une hormone thyroïdostimulante, la Thyroïdostimuline. *Nous croyons que l'hyperfonctionnement thyroïdien, constitue au contraire un argument en faveur de l'origine hypophysaire du diabète sucré.*

En effet, si l'on admet que c'est la dysrégulation hypophysaire qui donne le diabète et provoque un débit anormal de thyroïdostimuline hypophysaire, on s'explique mieux l'hyperthyroïdie de certains diabétiques. On s'explique même mieux l'association de la maladie de BASEDOW et du diabète. Le fait que tous les diabétiques ne sont pas même légèrement hyperthyroïdiens, ne s'oppose pas à cette façon de voir.

(1) Slosse J., « Conceptions actuelles sur la Pathogénie du diabète », Bruxelles, Médical, No 16, 19-1-36.

Car nous entendons bien que le débit anormal en thyro-stimuline, supposé, au cours du diabète, n'est pas le trouble fondamental de cette maladie. La fonction «thyroérégulatrice» de l'hypophyse peut être ou ne pas être touchée, par le facteur qui touche l'hypophyse quant à sa fonction glycorégulatrice.

On ne pourrait certainement pas considérer cette dysrégulation thyroïdienne accompagnant le diabète, comme test de l'intensité du diabète. Car étant donnée son inconstance et ses variations dans des limites probablement faibles, le métabolisme basal ne nous serait d'aucune utilité. A moins que le dosage de glutathion dans le sang des diabétiques, nous donnera des résultats plus engageants, dans cette voie.

HYPOPHYSE. Cette glande s'est montrée presque toujours atteinte chez les diabétiques. Les altérations constatées, sont de deux ordres :

Les unes quantitatives, les autres qualitatives.

Les altérations quantitatives consistent en la diminution de taille et de poids, de l'hypophyse totale.

Les altérations qualitatives sont plus complexes :

1°. — Diminution des cellules acidophiles du lobe épithélial en nombre, et, aspects d'altération régressive de celles-ci et des cellules basophiles (ratatinnement et pycnose nucléaire des premières, aspect aréolaire du protoplasme des secondes). Ces résultats ont été vu dans une très grande proportion de diabétiques jeunes par E. KRAUSS.

2°. — Lésions hyperplastiques, dites zones fœtales et décrites par ce même auteur, elles sont plus rares que les précédentes. Elles coexistent avec les lésions de scérose. M. LABBE et M. PETRESCO ne les ont pas rencontrées.

3° — Lésions caractéristiques de sclérose. Celle-ci est : soit diffuse occupant le lobe épithélial entier, soit localisée, sous forme de petits foyers, d'aspects infarctoïde ou cicatriciel.

Considérée dans l'ensemble des formes cliniques du diabète, la sclérose, est notée dans 45 à 50 pour 100 des cas.

Chez les diabétiques bénins, cette sclérose hypophysaire, se trouve constamment. Au contraire, elle fut constatée 4 fois sur 7 diabétiques graves par M. LABBE et M. PETRESCO, et une fois sur cinq cas de diabète bronzé

On remarque également qu'elle est plus fréquente chez les malades âgés que chez les jeunes, avec des rares exceptions.

Il n'y a aucune relation entre les altérations regressives de l'hypophyse et les complications septiques des malades (LABBE-PETRESCO).

Que faut-il déduire de ces troubles structuraux constatés au niveau de l'hypophyse des diabétiques, après leur mort ?

INTERPRETATION DES LESIONS HYPOPHYSAIRES

Les altérations regressives de l'hypophyse (diminution de taille et de poids traduisible au microscope : 1. par un appauvrissement du lobe épithélial en cellules acidophiles, qui en outre sont plus petites, ratatinées et à noyau pycnotique ; 2. par un aspect aréolaire du cytoplasme des cellules basophiles sont considérées par E. KRAUSS, comme la conséquence de l'influence toxique du diabète. Cet auteur a réussi à reproduire expérimentalement les altérations hypophysaires, chez des chats rendus diabétiques par ablation totale ou subtotale du pancréas. Hyperplasique d'abord ces lésions devenaient ensuite atrophiques.

Partant du fait que GUSCHING et DAVIDOFF considèrent les cellules chromophiles, du lobe antérieur de l'hypo-

physe, comme l'origine de l'activité hyperglycémiantе exercée par cette glande, M. LABBE et M. PETRESCO considèrent ces lésions, comme correspondant à une diminution de la valeur fonctionnelle de la partie épithéliale de l'hypophyse.

Et cette insuffisance hypophysaire s'opposerait, d'après M. LABBE et M. PETRESCO à l'insuffisance pancréatique, réalisant une sorte de mécanisme de défense. Autrement dit à une insuffisance d'insulinosecrétion s'opposerait une insuffisance de sécrétion d'hormone diabétogène hypophysaire.

Ces deux interprétations s'appliquant aux lésions constatées au niveau de l'hypophyse, ne nous paraissent pas admissibles.

La première de ces interprétations (celle de KRAUSS) plausible, peut être vraie en partie. On peut en effet considérer vraisemblable que le diabète par les produits toxiques dont il charge le milieu humoral, puisse agir secondairement sur l'hypophyse.

Mais comment interpréter la systématisation des lésions hypophysaires ? Car cette systématisation est un fait, et elle consiste en ce que :

1. — Les diabétiques bénins âgés, à l'autopsie ont tous des lésions de sclérose.
2. — Ces malades ne présentent pas des lésions hyperplasiques ;
3. — Les diabétiques morts jeunes, présentent des zones d'hyperplasie fœtale ;
4. — Ces lésions hyperplasiques ne sont pas la règle ;
5. — Les diabétiques graves ont des lésions de sclérose dans la moitié des cas environ.

6. — Les diabétiques bronzés n'ont ces lésions que dans une très faible proportion ; moindre encore que celle des diabétiques graves.

Les paragraphes 1, 5 et 6 mettent en évidence le fait que : plus le diabétique est grave, moins les lésions de sclérose sont constantes au niveau de l'hypophyse. Une explication simpliste serait celle-ci : on ne s'occupera pas du facteur de l'intensité de la maladie ; on dira simplement que le seul facteur qui joue, c'est le temps, et que plus l'intoxication jouera longtemps, plus le pourcentage des lésions constatées sera élevé.

Fort bien. Mais comment expliquer le paragraphe 3 ? Car en dehors du fait que les hyperplasies en zones foetales de l'hypophyse sont constatées chez des sujets jeunes et partant soumis depuis peu à l'intoxication diabétique il y a en plus le fait que ces hyperplasies étant composées de cellules chromophiles sont très probablement hyperglycémiantes et au lieu d'être l'effet d'action du diabète, semblent être plutôt à l'origine de cette maladie.

Vue ainsi, la première interprétation paraît moins solide. (celle de KRAUSS).

La deuxième interprétation, celle qui admet que, les lésions hypophysaires sont dues à une insuffisance pancréatique, nous paraît moins fondée encore. Cette interprétation fait abstraction des lésions d'hyperplasie foétale, constatées par E. KRAUSS. Cela nous paraît suffisant pour ne pas chercher à la renverser. Car une interprétation que ne nous satisfait pas dans chaque point de la question séparément, ne donnera certainement pas satisfaction dans l'ensemble de la question.

Si l'on voulait expliquer comment M. LABBE et M. PE-

TRESCO n'ont pas trouvé des lésions d'hyperplasie foétale au niveau de l'hypophyse des diabétiques par eux traités. on pourrait admettre que les choses se soient passées de la façon suivante : les auteurs ont examinés des malades diabétiques adressés dans leur service, par des confrères de ville dans la plupart des cas, qui les ont suivi pendant un temps plus ou moins long et ne les ont adressé à l'hôpital que quand ils ne pouvaient plus les maintenir en bon état de santé, du fait que la maladie atteignait sa phase ultime. Il est évident que dans ces conditions, les malades arrivèrent dans le service des nombreuses années après le début de leur maladie; juste pour que peu de temps après, une vérification de leur hypophyse, montre les lésions de sclérose constatées sans lésions d'hyperplasie. Ces dernières n'existant qu'au début de la maladie. Nous ne donnons pas cette interprétation que pour effacer la divergence apparente, des résultats signalés par les divers auteurs et parce que nous avons besoin de ces lésions hyperplasiques du diabète, pour notre théorie.

Ces lésions d'hyperplasie hypophysaire, avant été constatées chez des diabétiques jeunes et dans une faible proportion seulement de ceux-ci, elles furent considérées comme étant rares chez les diabétiques. Cela n'est pas sûr. Car si elles manquent à une certaine période de la maladie, cela n'implique pas leur absence dans une autre période. En effet ces lésions ne furent constatées que chez des diabétiques jeunes : or qui pourrait nous prouver que ces sujets n'étaient pas à la phase initiale de leur diabète ? et que le fait d'avoir vu ces lésions n'est dû qu'à leur mort à cette période de la maladie où justement existent ces lésions hyperplasiques de l'hypophyse ? D'autre part on ne peut pas nier que les cas où ces lésions d'hyperplasie manquent sûrement, sont repré-

sentés par des sujets âgés.

Il est évident que ces sujets âgés ne sont pas au début de leur diabète...

Dans ces conditions ne pourrait-on pas admettre que si ces mêmes sujets, vieux maintenant et sans lésions hyperplasiques, en auraient présentés si pour une cause quelconque une vérification eut été possible, au début de leur diabète ?

Théoriquement la chose est possible.

Et à cette lésion d'hyperplasie, correspondant à un stade lointain de la mort et près du début du processus morbide nous attribuerons plus de valeur, qu'à celle plus fréquente naturellement, constatée après la mort et traduisant un état peu antérieur à celle-ci. La première de ces lésions correspond à un état dynamique de la maladie, tandis que la seconde, à ce qui reste, une fois le rideau du drame diabétique baissé... Ainsi, la rareté de la première lésion n'a que plus de valeur encore, à notre point de vue.

VIII. — Synthèse du mécanisme probable de la formation du désordre hypophysaire donnant le diabète.

DEBUT DE LA MALADIE

Un facteur X ou un ensemble de causes, déclenchent un dysfonctionnement hypophysaire. Il y a hyperplasie du lobe antérieur, telle que E. KRAUSS l'a constatée. L'hormone diabétogène est libérée telle que, soit par sa qualité soit par sa quantité, a un effet diabétogène manifestement supérieur à celui qu'elle manifestait avant l'action de ce facteur X.

Le facteur X qui agit sur l'hypophyse, simultanément à son action ayant trait à l'hormone diabétogène, libère au niveau de celle-ci une substance Z ; celle-ci par son action

trophique sur le système neurovégétatif donne la sympathicotomie et l'adrénalinosecrétion.

Alors l'hormone diabétogène, en présence de l'adrénalinémie suffisante, manifeste son action diabétogène.

Le sujet est dès lors hyperglycémique et le diabète se manifeste avec tous ses signes, et les désordres résultant des mauvais métabolismes avec la surcharge de l'organisme en toxines qui en résulte.

Il entre à ce moment dans une phase d'équilibre vicié.

Cet équilibre est atteint par l'action surajoutée, aux facteurs déjà mis en évidence, de toutes les glandes endocrines agissant chacune suivant le camp qu'elle occupe et ses possibilités après les troubles fondamentaux, provoqués par le facteur X au niveau de l'hypophyse.

Ainsi nous rentrons en *période d'état de la maladie*.

Que se passe-t-il alors au niveau de l'hypophyse ?.

Des deux choses suivantes l'une ou bien les deux à la fois :

Première éventualité : Localement, le tissu de soutien de l'hypophyse ou bien le tuber avec lequel celle-ci est en relation, entrent en jeu et veulent mettre de l'ordre dans l'hypophyse ; l'hyperplasie doit être jugulée, le désordre aplani. La réaction fibreuse de défense apparaît et étouffe ces jeunes et fragiles éléments de désordre ; la sclérose fait son apparition ; irrigation et nutrition se font mal ; l'atrophie s'installe là où il y avait des plages d'hyperplasie, dites zones fœtales. Mais la cause initiale de tout cela, avons nous vu, c'est le facteur X. Celui-ci persiste et agira sur d'autres zones hypophysaires. D'autres éléments sous son influence, se mettront à proliférer et jusqu'à ce qu'ils subissent le sort

des précédents, ils s'emploieront à entretenir la maladie.

La lutte continuera entre éléments de désordre et défense, avec entretient de la maladie, jusqu'à ce que toute la glande antérieure de l'hypophyse soit le théâtre de ces luttes avec conséquence la sclérose et atrophie finale de la glande, résultat de toutes les scléroses en foyer qui se succèdent. Entre temps, il s'est passé des années et le sujet a put atteindre un âge avancé et meurt diabétique (lorsque toute l'hypophyse sera détruite), ou bien par une affection intercurrente.

Si le facteur X agit d'une façon intense et l'hyperplasie hypophysaire est abondante, nous nous trouvons en face d'un diabète extrêmement grave. (12) Dans ce cas le régime seul et les faibles doses d'insuline, ne suffisent pas ; il nous faut des grosses quantités d'insuline. Mais les processus d'hyperplasie et de défense se faisant sur une grosse échelle, et d'une façon plus intense que dans le diabète bénin, l'hypophyse sera détruite plus vite dans le cas de diabète grave et la maladie durera moins longtemps.

-
- (12) On serait tenté de présenter comme un argument physiopathologique, en faveur de l'existence des processus hyperplexiques hypophysaires dans le diabète, la règle suivante, qu'on déduit de leurs constatations cliniques, L. Delherm et H. Fischgold : « La glande pituitaire se montre d'autant plus sensible à l'irradiation que l'insulinorésistance est plus absolue » - (Monde Médical, 15 Nov. 1937. « L'irradiation hypophysaire dans le diabète insulinorésistant (p. 953).

En effet plus un diabète est insulinorésistant, plus il y a des chances qu'il y ait des zones d'hyperphasie fœtales abondantes, au niveau de l'hypophyse du diabétique.

Et on ne s'étonnera pas que ces formes soient les plus sensibles aux R. X, puisque les éléments cellulaires, plus ils sont jeunes autant ils sont sensibles à ces rayons, et plus les zones fœtales sont abondantes, autant on a des chances d'en détruire davantage par les différentes portes d'irradiation et de combattre ainsi les effets de ces éléments hyperphycémisants : l'insulinorésistance.

Si donc on ne trouve pas de lésion hyperplasique chez les diabétiques vérifiés vieux, et les diabétiques graves traités et morts dans les hôpitaux, c'est que ceux-ci ont tout transformés en tissu fibreux au niveau de leur hypophyse avant de quitter la scène de ce monde.

Il faudrait en somme, que l'on puisse examiner l'hypophyse de ces malades avant qu'ils aient tout utilisé de leur hypophyse pour avoir des chances de constater la présence de ces lésions hyperplasiques. Mais cela ne peut correspondre qu'à une mort accidentelle. Or, si un accident emporte ces malades, le plus souvent nous ne sommes pas là pour vérifier leur hypophyse, en admettant que cet examen soit pratiqué systématiquement. Si un accident leur arrive à l'hôpital, il est en général d'origine diabétique et ne peut être considéré que comme la suite logique des choses, suivant cette théorie.

Mais, chez les jeunes, une mort accidentelle est plus probable, même à l'hôpital, car ces sujets n'ont pas encore atteints cette face d'équilibre vicié entre le trouble et les multiples facteurs de défense. C'est probablement sur ces cas que E. KRAUSS est tombé quand il trouva des lésions hyperplasiques chez quelques jeunes diabétiques.

Deuxième éventualité. L'action toxique secondaire du diabète influe sur l'hypophyse de telle sorte, par voie humorale, que ses éléments hyperplasiques, jeunes et fragiles dégénèrent par endroits ; tandis que d'autres se formeront par ailleurs pour subir le même sort à leur tour et ainsi de suite.

Troisième éventualité. Les deux mécanismes peuvent s'entremêler.

IX. — Facteurs théoriques en faveur de la théorie hypophysaire du diabète.

Οὐαί τῷ ἐπιστήμονι, οὗ ἡ διάνοια ἀπεκρυσταλλώθη ἐπὶ
τὰ ἐφ' ἅπας μεμαθημένα, τοὺς δὲ οὐαί τῷ διδάσκοντι ἀεὶ
τὰ αὐτά διὰ τῶν αὐτῶν.

Th. APHENTOULIS.

En ne tenant pas compte du rôle très important que nous avons attribué à la sympathicotomie, dans la genèse du diabète sucré (sympathicotomie, d'ailleurs d'origine hypophysaire) et si l'on voulait expliquer le diabète sucré par une action directe de l'hypophyse sur la dysrégulation, on serait tenté d'envisager cette question, de la façon que nous exposons dans le chapitre ci-après. Il y a dans ces chapitres surtout de l'hypothèse. Mais, souvent, elle s'appuie sur des faits cliniques indiscutables.

* * *

Nous avons admis, à propos du diabète par pancréatectomie, que c'était l'hypophyse qui réglait indirectement l'insulinosecrétion du pancréas, mis en dérivation carotidojugulaire. Nous avons dit que : l'hypophyse restant normale et sécrétant l'hormone, dite hyperglycémiante, dans une proportion normale, c'est-à-dire égale à celle qu'elle donnait avant la pancréatectomie, c'était elle qui réglait, par ce facteur hyperglycémiant, l'insulinosecrétion.

Quoique l'on sache que l'hyperglycémie, au niveau des artères pancréaticoduodénales provoque de l'hypoglycémie générale par insulinosecrétion, il paraît cependant étonnant, du premier abord, que l'hypophyse, qui est hyperglycémiante, après la pancréatectomie, puisse régler le métabolisme des H. de C. au cours du même diabète expérimental, si elle dispose d'un pancréas. On sera, peut être, plus enclin à ad-

mettre ce rôle régulateur de l'hypophyse et peut être même l'origine hypophysaire du diabète, après avoir pris en considération l'exposé de ce chapitre.

Nous envisageons ici ces questions en admettant que : l'hypophyse et le pancréas, loin d'être antagonistes, sont deux glandes aux effets convergeants, pour la bonne utilisation des hydrates de carbone.

Au fur et à mesure que nous soutiendrons le titre de ce chapitre, nous expliquerons le bien fondé théorique de cette dernière hypothèse.

Des expériences nombreuses ont montré qu'il y a des effets antagonistes entre les produits de sécrétion du pancréas et de l'hypophyse ; ce sont là des faits que l'on ne peut pas nier. Il s'agit de leur donner une autre explication que celle vers laquelle se dirige la pensée de l'expérimentateur de prime abord : l'antagonisme.

Si l'hypophyse possède, à l'état normal, une faculté hyperglycémiante, dont les effets sont neutralisés par le pancréas, cette faculté hypophysaire remplit certainement un rôle utile à l'organisme.

Si, d'autre part, le pancréas possède, à l'état normal une faculté hypoglycémiante, celle-ci doit également remplir une fonction utile à la vie.

Ces deux fonctions étant capitales et utiles, il nous paraît difficilement admissible que : agissant sur un même cycle de processus métaboliques de l'organisme, elles aient des fonctions opposées et antagonistes sur toute la ligne.

Nous croyons, au contraire, que l'antagonisme entre pancréas et hypophyse, dont on parle souvent, n'est qu'un aspect des processus physico-chimiques de la glycorégulation, et quoique réel, moins accusé en définitive. Il se passe ceci

de particulier : c'est que cet antagonisme, quoique n'étant qu'un aspect seulement du problème de la glycorégulation, du fait qu'il ait été facilement mis en évidence et par la clinique et par l'expérimentation il attira l'attention et l'on s'y arrêta, peut être un peu plus qu'il ne le fallait. Par diverses voies et méthodes, on confirma cet antagonisme et on a vu là un fait capital puisqu'évident et constant.

Il est certain que cet antagonisme existe. Mais son importance diminue si l'on veut bien admettre qu'il n'est ni le début, ni la fin de la glycorégulation, mais simplement une phase de celle-ci.

Pour démontrer qu'en réalité il n'y a pas d'antagonisme entre le pancréas et l'hypophyse et que cette dernière est à la base de la glycorégulation et du diabète sucré, nous allons essayer d'envisager une possibilité d'action de ces deux glandes, sur la molécule du sucre, destinée aux tissus. Nous examinerons cette molécule dans les états suivants :

- 1.) Etat normal ;
- 2.) Etat diabétique de l'homme ;
- 3.) Etat résultant de l'ablation pancréatique chez l'animal ;
- 4.) Nous dirons quelques mots sur l'amélioration du diabète expérimental par l'ablation de l'hypophyse.

REMARQUE. — Avant de commencer cet exposé purement théorique, expliquant des faits expérimentaux et cliniques, nous tenons à spécifier que : lorsque nous parlerons de la molécule hydrocarbonnée et que nous dirons qu'elle a 4 chaînes libres où peuvent s'adjoindre autant de facteurs hormonaux, nous sommes dans un domaine purement hypothétique (nous aurions pu parler aussi bien de 16 chaînes libres). D'ailleurs, il se peut que ces chaînes libres n'existent pas en réalité... Ce que nous voulons dire c'est que la

molécule hydrocarbonnée, d'une manière ou d'une autre, a besoin d'être influencée, par les facteurs hormonaux hypophysaires et pancréatiques ; et, pour simplifier la compréhension, nous admettons, pour le moment, que la molécule hydrocarbonnée, avant d'être influencée par l'hypophyse et le pancréas, tient à la disposition des facteurs de ces glandes, 4 chaînes libres, disons non saturées ; pour utiliser une expression chimique. Nous nous servons également de schémas, de la molécule hydrocarbonnée, aux divers états où nous l'envisageons. Là, encore, nous voudrions dire que nous ne décrivons pas ces molécules pour montrer des détails, mais que nous voulons simplement nous aider pour exprimer mieux le mécanisme hypophétique de l'utilisation du sucre.

* * *

ETAT NORMAL. — La molécule de glucose, pour être fixée au niveau des tissus, doit être élaborée, préparée. Nous admettons que la molécule de H. de C., après avoir subi les influences des divers organes, depuis son entrée dans l'organisme, devra être imprégnée, en dernière analyse, par l'hypophyse, puis le pancréas, pour être fixée dans les tissus.

Les hormones pancréatiques et hypophysaires, étant plus d'une, pour chacune de ces glandes, pour ne pas trop compliquer les choses pour le moment, nous ne tiendrons compte que de celles dont l'action est plus importante, au moins apparemment : insuline, pour le pancréas et hormone de Housay pour l'hypophyse.

Prenons la molécule hydrocarbonnée, telle qu'elle arrive dans le milieu sanguin avant son utilisation. Elle n'est pas encore martelée, disons influencée, par les hormones qui la rendrons utilisable, par les tissus.

Première, l'hypophyse agit sur cette molécule brute hydrocarbonnée, en lui adjoignant ses facteurs. La molécule hydrocarbonnée possédant 4 chaînes (13) latérales libres, se voit adjoindre 4 facteurs hypophysaires : H.



Ainsi nous aurons une molécule différente de la molécule brute initiale que nous appellerons : *molécule type A* ou *olo-hypophyso-chrome* (molécule teintée ou imprégnée totalement par les facteurs *hypophysaires* : H. (Fig. (1)

Cette catégorie de molécules, sont, à moitié, préparées à être acceptées par les tissus, comme nous le verrons plus bas ; mais telles qu'elles se présentent, pour le moment, elles ne sont pas assimilables par les tissus. Elles sont libres, en circulation, dans le sang. Ceci expliquera le caractère hyperglycémiant des extraits hypophysaires.

Notons cependant tout de suite que, ce travail de semi-élaboration, fait par l'hypophyse, n'est pas nuisible, quoique son effet considéré seul, est : l'hyperglycémie. *C'est une hyperglycémie nécessaire à la bonne marche de la glycorégulation.* Nous admettons, en effet, que ces molécules, type A, olo-pophyso-chromes, inacceptables par les tissus, maintiennent le taux de la glycémie à un certain taux avec tendance vers l'hyperglycémie et, qu'en outre, ce sont ces molécules-là, type A, qui commandent l'insulinosecrétion pancréatique.

(13) Tout ici est hypothétique et conventionnel ; le nombre de chaîne importe peu, seul le mécanisme envisagé a de l'importance. Nous nous servons de cette façon imagée pour rendre plus compréhensibles les choses abstraites que nous nous proposons d'exposer.

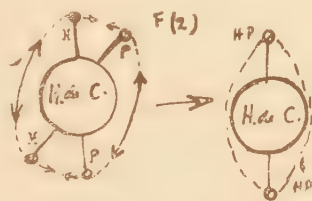
(14) Nous n'intercalons pas le rôle du foie, ni celui des centres supérieurs ou autres glandes prenant part indirectement dans la glycorégulation, a fin de simplifier les choses, et parce qu'il résulte de l'étude de la glycorégulation que ces systèmes organiques ont une action secondaire, quoique indispensable.

en allant agir localement sur le pancréas (14) et peut -être sur les formations neuro-végétatives, intrapancréatiques, plus ou moins complexes.

L'insulinosecrétion, obtenue par l'action de ces molécules, ira, par ses facteurs pancréatiques, rompre la chaîne hypophysaire, qui exsita autour de la molécule hydrocarbonée, telle qu'elle résultait après l'action hypophysaire, et donnera deux de ses facteurs pancréatiques, qui iront occuper la place de deux facteurs hypophysaires.

Dès ce moment, la molécule hydrocarbonnée se présente sous un aspect nouveau. En effet, pour deux facteurs hypophysaires, elle possède deux facteurs pancréatiques ; nous l'appellons : *iso-hypophyso-pancréato-chrome*, ou molécule type B.

Cette catégorie de molécules sont équilibrées et ce sont-elles que les tissus accepteront et fixeront (Fig. 2).



Ainsi donc, la molécule d'H. de C. est influencée d'abord par l'hypophyse, puis ainsi modelée, elle devient capable d'aller demander les facteurs insuliniens au pancréas ; alors, elle est équilibrée et les tissus la fixeront ainsi élaborée. Suivant cette conception, le rôle de premier plan que nous attribuons à l'hypophyse, paraît évident, dans la glycorégulation.

En outre, il n'y a pas d'antagonisme entre l'hypophyse et le pancréas, mais synergie vers un même but : la bonne

utilisation des hydrates de carbone par l'organisme. Cela n'empêche pas l'hypophyse d'être hyperglycémiant et le pancréas hypoglycémiant, sans qu'il y ait réellement antagonisme. Voyons maintenant ce qui se passe dans le cas de diabète sucré.

DIABETE SUCRE.

Dans ce cas, ainsi que nous l'avons admis, l'hypophyse se trouve dans un état de dysfonctionnement ; il y a, avons-nous dit, des zones d'hyperplasie hypophysaire - tant que le malade vit - zones donnant un facteur hyperglycémiant qui, soit quantitativement, soit qualitativement, diffère de celui de l'hypophyse d'un sujet normal. Toujours est-il que cette dysrégulation rend le sujet hyperglycémique, et, partant, diabétique.



Comment interpréterons nous cet état, en envisageant l'état moléculaire du glucose sanguin des diabétiques ?

Nous admettons que le sujet diabétique possède trois sortes de molécules glucosées dans son sang.

1°) *Molécule olo-hypophyso - chrome*, dont les 4 chaînes sont occupées par un facteur hypophysaire, chacune (Type A).

2°) *Molécules hyper-hypophyso-pancréato chrome*, dans laquelle 3 chaînes sont tenues par l'hypophyse et une seule-ment par le pancréas (Type C).

3°) *Molécules, type B : iso-hypophyso-pancréato-chrome*, molécules équilibrées et ayant un nombre égal de facteurs de chaque glande.

Les deux premières catégories de molécules sont en abon-

dance, pour deux raisons : 1°) Pour le fait que le facteur hypophysaire est débité abondamment, par l'hypophyse, et, par conséquent, il imprègne un grand nombre de molécules, non encore élaborées, qui, ainsi, deviennent holo-hypophysochromes ; 2°) pour le fait que ces deux types de molécules, n'étant pas acceptables par les tissus, circulent librement dans le sang du malade et donnent l'hyperglycémie.

La troisième catégorie de molécules, type B, des diabétiques, la seule en équilibre existera en quantité minime, puisque ces molécules sont acceptables par les tissus, et surtout ceux des diabétiques qui n'en n'ont pas beaucoup à leur disposition. C'est dire que, pratiquement, ce type de molécules n'existeront qu'avant leur utilisation seulement, et étant donné que celle-ci sera rapide, elles n'existeront presque pas, dans le sang du diabétique.

QUE SE PASSERA-T-IL LORSQU'ON DONNE DE L'INSULINE AU MALADE ?

La chose suivante : L'insuline ira rompre le cercle hypophysaire autour des molécules sucrées. En somme, l'insuline ira agir sur les molécules les plus faciles à atteindre, celles du type C, qui ont trois facteurs hypophysaires pour un seul pancréatique. Elle leur laissera un facteur pancréatique et ces molécules deviennent désormais du type B ; c'est-à-dire, elles ont deux facteurs hypophysaires pour deux facteurs pancréatiques. Ces molécules sont susceptibles d'être fixées par l'organisme et elles ne tarderont pas à l'être. Ces molécules, primitivement du type C, en circulation dans le sang, devenues du type B, et gardées par les tissus, nécessairement, la glycémie baisse.

La glycémie baissera d'autant plus vite, que l'insuline sera mise au contact des molécules C le plus rapidement pos-

sible ; cela se comprend si l'on se rappelle la différence de la vitesse d'action de l'insuline suivant qu'elle est administrée par voie intra-veineuse ou par voie intra-musculaire.

Il est manifeste que, une fois, les bonnes molécules B sont utilisées par les tissus et qu'elles ont entraînées par conséquent avec elles les facteurs pancréatiques de l'insuline, la glycémie remontera.

Car, les molécules A (holo-hypophyso-chromes) réapparaissent par imprégnation hypophysaire de nouvelles molécules brutes apportées du dehors.

Cette abondance de molécules A, s'explique bien car nous avons admis que l'hypophyse des diabétiques est en état d'hyperfonctionnement.

On pourrait nous demander : comment expliquer la différence de doses d'insuline nécessaires chez les divers sujets diabétiques ?

R. — Par la différence d'intensité des processus proliférateurs, au niveau de l'hypophyse des divers sujets malades.

Ou bien : Comment expliquer la différence de doses nécessaires chez un même malade, pris à des périodes différentes de la maladie, comme cela se voit avec certains diabétiques ?

R. — Par le fait que, le facteur hyperglycémiant est débité plus ou moins abondamment, suivant que l'individu se trouve en telle ou telle période des processus intrahypophysaires signalés chez les diabétiques.

Car, ainsi que nous l'avons admis, la sclérose de défense hypophysaire arrive, par périodes, à juguler les îlots épithéliaux, de l'hypophyse, en hyperplasie, mais le facteur initial d'hyperplasie persistant, d'autres îlots apparaissent.

Ainsi, la période pendant laquelle l'hyperplasie est jugulée, correspondra à la période où le diabétique aura besoin des quantités inférieures d'insuline, tandis que la période d'hyperplasie hypophysaire non encore jugulée, correspondra aux phases de la maladie où le besoin de plus grosses doses d'insuline se fera sentir.

On pourrait nous poser une autre question, plus importante et apparament plus embarrassante. Celle-ci : *Pourquoi le pancréas des diabétiques, ne sécrète-t-il plus, l'insuline, en quantité suffisante, pour neutraliser les facteurs hypophysaires surnuméraires des molécules glycosées de type A ?*

C'est-à-dire pourquoi ne rend-t-il plus les molécules glycosées du type B plutôt que de type C, qui sont des molécules viciées ?

Ne savons-nous pas que le pancréas ne se montre pas atteint anatomiquement dans les formes cliniques qui justement vous occupent ?

D'autre part, n'avez-vous pas admis que l'hypophyse règle la glycémie d'un animal, par action sur son pancréas, par son hormone hyperglycémiante ?

Est-ce donc l'hormone hyperglycémiante-régulatrice qui manque ?...

N'est-elle pas surabondante, dans le diabète, comme vous l'admettez ?

Réponse : En effet, cet étonnement est naturel ; on croirait même qu'il y a contradiction flagrante... Il n'en est rien ! Car l'hypophyse, dont nous parlions, celle des chiens pancréatectomisés, était admise comme étant normale (pour des raisons déjà expliquées). Comme telle, elle donnait une hormone hyperglycémiante, quantitativement et qualitative-

ment normale ; tandis que dans le diabète sucré, nous admettons que l'hypophyse est dérégulée, en ce qui concerne l'hormone de Houssay tout au moins ; et surtout, nous avons vu que cette hypophyse dérégulée provoque, par sa grosse sécrétion, la formation dans le sang des molécules glycosées type C (*hyper-hypophyso-pancréato-chromes*), molécules impropres à l'assimilation, puisque déséquilibrées. En effet, ces molécules ont 3 facteurs hypophysaires pour 1 facteur pancréatique.

Or, ces molécules, de type C, avec celles du type A (holo-hypophyso-chromes) constituent un ensemble hyperglycémiant. *Mais ce n'est pas le caractère proprement hyperglycémiant qui commande l'insulinosecrétion, c'est une certaine qualité des molécules influencées par l'hypophyse.*

Nous admettons, en effet, que les molécules du type C, non utilisées par les tissus et ayant 1 facteur pancréatique seulement, à l'une de leur chaîne, *enlèvent au sang du diabétique la qualité excitatrice de celui-ci vis-à-vis de la fonction insulinosecrétoire du pancréas.*

Et, c'est pour cela que le pancréas des diabétiques, quoique normal, ne secrète pas d'insuline, et, quoique le sang qui l'irrigue soit hyperglucosé.

En effet, ce sang possède avons-nous dit, trois types de molécules :

- 1°) mol. A : olo-hypophyso-chromes ;
- 2°) mol. C : hyperhypophyso-pancréato-chromes ;
- 3°) mol. B : iso-hypophyso-pancréato-chromes.

Les deux premiers types, sont en circulation dans le sang et donnent, la première, le taux normal de la glycémie, et, la deuxième, seule ou en association avec la première une hy-

perglycémie.

Le troisième type de molécules, les molécules B, équilibrées, disparaissent vite de la circulation, puisqu'elles sont fixées par les tissus.

Pratiquement, le sang des diabétiques, ne possède que des molécules type A et C, toutes deux inassimilables, et impropres à exciter l'insulinosecrétion pancréatique, quand elles sont ensemble.

Cela se comprend, si l'on tient compte du fait que les molécules C, possédant 3 facteurs hypophysaires, pour 1 facteur pancréatique, ont une valeur insulinosecrétoire (hypophysaire) moitié moindre, de celle des molécules A, qui ont 4 facteurs hypophysaires. Les molécules C, ont, il est vrai, 3 facteurs hypophysaires, mais l'un d'eux est neutralisé par le facteur pancréatique de la molécule, de sorte que leur valeur « *dynamique hypophysaire* » ne correspond effectivement qu'à 2 facteurs hypophysaires seulement. En somme, cette molécule C est moitié moins active théoriquement, et pratiquement peut être davanage, et n'est ni bonne à être assimilée, par les tissus, puisqu'elle n'est pas équilibrée, ni bonne à donner de l'insulinosecrétion, puisqu'elle est déjà à moitié saturée. *C'est une molécule viciée et elle est le résultat du trouble hypophysaire.* C'est par elle que l'hyperglycémie se manifestera avec toutes ses conséquences. Contre cette molécule C, le pancréas ne peut rien. Il faut qu'un agent extérieur (insuline) vienne débarrasser le sang de sa présence, pour que celui-ci puisse, à son tour, acquérir ses propriétés d'excitant de l'insulinosecrétion.

Celles-ci seront malheureusement perturbées de nouveau par l'hypophyse dérégulée, facteur initial de tout le désordre.

On comprendra, en outre, pourquoi l'on éprouve des dif-

ficultés à stabiliser les diabétiques, au début du traitement insulinién. En effet, il faut chasser ces molécules viciées. Il est permis de croire, en outre, que le pancréas du diabétique peut sécréter de l'insuline, à certains moments de la journée, correspondant aux phases pendant lesquelles le sang ne possède pas de ces molécules viciés qui entravent son insulinosécrétion ; et ces « molécules-barrages » n'ont pu être chassées, que grâce à l'intervention d'une insuline extérieure, puisque l'insuline propre du malade n'aurait pû être émise, en quantité suffisante, tant que ces molécules viciées C existaient dans le sang.

Cette période, pendant laquelle, tous les juors, le diabétique utilisera, son pancréas ne sera que de courte durée, car entre temps, l'hypophyse, fera de nouveau des molécules C à partir de glucose apporté du dehors.

Cela explique le fait que le pancréas des diabétiques servant à certains moments de la journée, ne dégénère pas ; ainsi que cela arrive aux organes qui ne servent plus.

! * * *

DIABETE EXPERIMENTAL. — Le sang d'un animal dépancréatomisé, en état de diabète, possède des molécules du type A seulement ; il ne leur manque que l'insuline pour être utilisées. Les molécules du type B manquent, par défaut d'insuline. Celle du type vicié, C, manquent également du fait que l'hypophyse de l'animal fonctionne normalement. L'animal verra sa glycorégulation être très bien réglée si l'on met en dérivation carotidojugulaire un pancréas, ou bien si l'on greffe un morceau de cet organe, etc..., etc... Cela n'est possible que parce que l'hypophyse est en bon état.

Ce diabète diffère de celui de l'homme, par ce caractère justement que : l'hypophyse de l'animal est normale, tandis

que l'homme possède un pancréas normal, mais il ne peut l'utiliser à cause de sa dysrégulation hypophysaire.

Dans cet ordre d'idées, il est à présumer que si l'on pouvait avoir un animal présentant un diabète analogue au diabète humain et que si l'on enlevait le pancréas de cet animal pour lui mettre en dérivation carotidojugulaire celui d'un animal congénère sain, celui-ci ne pourrait pas maintenir la glycémie de l'animal diabétique à la normale.

Il est à présumer, d'autre part, que s'il était possible d'enlever le pancréas d'un homme diabétique et de mettre en dérivation carotidojugulaire le pancréas d'un sujet normal, la glycémie ne serait pas favorablement influencée, du moment que le trouble tient de l'hypophyse et non des pancréas.

Parlant du diabète expérimental, examinons le fait suivant : disparition plus ou moins grande des symptômes du diabète expérimental, après ablation de l'hypophyse.

Par là, il semble que tout l'édifice que nous avons élaboré, peut être ébranlé ; nous ne le pensons pas.

En effet, le fait signalé est exact. Mais il est aussi vrai qu'on ne guérit pas le diabète expérimental, par ablation de l'hypophyse ; on l'améliore simplement.

Voici comment nous expliquons le fait signalé plus haut : lorsque pancréas et hypophyse n'existent pas, il y a dans le sang de l'animal des molécules d'H. de C., mais celles-ci sont telles qu'elles sortent après toutes les élaborations précédant celles de l'hypophyse et du pancréas, elles sont donc pancréato-hypophyso-prives : elles n'ont aucun élément de ces deux glandes. Elles sont donc non-élaborées par rapport à ces glandes. Dans le stade d'élaboration, il ne leur manque que l'imprégnation de ces deux glandes. Nous dirons qu'elles ne sont pas « humanisées ».

Néanmoins, du moment qu'elles sont équilibrées et quoique non parfaitement martelées, l'organisme les accepte, faute de mieux ; les tissus les fixent plus ou moins facilement, mais les fixent quand même. La glycémie tombe, le diabète est atténué ; mais le diabète n'est pas guéri, puisque le sucre métabolisé est de mauvaise qualité, n'étant pas « humanisé » par l'intervention de l'hypophyse d'abord et du pancréas ensuite.

REMARQUE. - Les diabétiques étant sympathicotoniques, par dyspituitarisme, il est naturel de penser que la vagotonine, sécrétée par le pancréas (qui a été mise en évidence et bien étudiée par Santenaise et ses collaborateurs) ou bien manque chez ces malades, ou bien ses effets sont neutralisés par la sympathicotonie. (1) Si, en outre, la vagotonine a une action sur la fixation du sucre au niveau des tissus, il est manifeste que dans le cas des diabétiques, cette fixation n'est pas possible, par manque ou par neutralisation de cette vagotonine. Cette façon de voir complète ce qui précède et met en jeu les 4 hormones. Celles de l'hypophyse : 1^o) hormone de Houssay ; 2^o) facteur Z (hypothétique), donnant ensemble l'hyperglycémie. Celles du pancréas : 1^o) insuline et 2^o) vagotonine, donnant l'hypoglycémie.

X. — Essai de déductions thérapeutiques.

Le trouble hypophysaire qui donne le diabète en provoqué par un facteur X, avons-nous admis. Si, donc, on veut combattre la maladie, la première idée qui vient à l'esprit, c'est de supprimer ce facteur.

Mais, pour cela, il faudrait savoir d'abord, en quoi il consiste exactement.

(1) Comme l'admettent Santenaise et ses collaborateurs.

Ce facteur X, peut être unique. Mais, et c'est ce qui nous semble le plus probable, il peut être représenté par un ensemble de facteurs. Et alors, il est plus illusoire de chercher à supprimer les facteurs mêmes du trouble hypophysaire.

Ceci étant impossible, supprimons ses effets, se dira-t-on : « l'hyperplasie hypophysaire en foyers ».

Deux moyens s'offrent à nous, d'emblée : la radiothérapie et l'hypophysectomie.

LA RADIOTHERAPIE fut d'abord tentée dans le diabète des acromégales où on l'a voulu agir sur l'adénôme hypophysaire. Elle donna des résultats heureux. Puis, elle fut essayée dans les cas de diabète sucré insulino-résistant.

A. Beclère, en 1922, parlant devant la réunion Neurol. Internation à propos des : Techniques, résultats, indications contraindications de la Roentgenthérapie des tumeurs hypophysaires, disait : « Quant aux troubles des échanges nutritifs, obésité, polyurie et surtout glycosurie, quels que soient leurs points de départ et leur mécanisme, un fait indubitable, c'est que dans certains cas, la roentgenthérapie les fait disparaître... »

Dans la thèse de Michaélides G. (Paris, 1935 : Glycosuries infundibulohypophysaires, on trouve clairement exprimée l'idée que la radiothérapie hypophysaire améliore le diabète en augmentant la sensibilité de l'organisme à l'insuline.

E. Merle, à propos d'une diabétique insulino-résistante, mais sans signe de la séric hypophysaire, qui fut très améliorée par la radiothérapie, tire cette conclusion très importante : « ... Il nous paraît logique de supposer que même dans les formes normales du diabète, l'irradiation hypophysaire peut être parfois un adjuvant utile à l'insulinothéra-

pie » (Soc. Méd. des Hôpitaux, Janvier 1935).

Puis, Pieri et Sarradon (Marseille) rapportent un cas favorablement influencé par les R. X. Langeron et Deplais nous apportent des conclusions moins favorables et semblent réserver la radiothérapie à des cas plus favorables.

Ces cas seraient pour Delherm et Fischgold, les diabètes sucrés insulino-résistants. Ces auteurs rapportent deux cas d'insulino-résistance, favorablement influencés et d'une façon durable par les R. X.

L'un de ces cas que F. Rathery leur adressa ne présentait pas de signes cliniques de la série hypophysaire, mais était seulement insulino-résistant. L'autre était un diabète particulier.

L'HYPOTHYSECTOMIE en clinique humaine fut tentée pour la première fois dans un cas de diabète insulino-résistant sans rien de particulier du côté de l'hypophyse (apparemment), par Chabanier, Puech, C. Lobo-Onnel et Lelu, avec amélioration du diabète. Le malade meurt quelques mois après de tuberculose pulmonaire.

* * *

De ces deux moyens de traitement, nous serions enclin de voir l'hypophysectomie une méthode dangereuse, car l'organisme a besoin de l'hypophyse pour la bonne conduite de la glycorégulation (hypothèse) et pour le fait aussi, que tout le monde admet, qu'il a besoin des nombreuses hormones hypophysaires dont il serait imprudent de ne pas tenir compte.

Quant à la radiothérapie, c'est une autre question.

Il faudrait savoir d'abord comment agissent exactement les R. X. Néanmoins, la discussion n'est pas interdite.

Il est certain que si l'on admet que l'hypophyse est normale dans le diabète insulino-résistant (15), l'action heureuse de la radiothérapie s'explique difficilement. Que peut-on faire sur une hypophyse normale ?

Nous croyons, au contraire, que l'hypophyse est touchée dans le diabète sucré en général (voir chap. : Ce que nous enseigne l'étude des glandes endocrines des diabétiques) et dans les cas insulino-résistants surtout et que les R. X. agissent sur les « zones d'hyperplasie fœtales », signalées par E. Krauss. Comment agissent-elles ? La réponse ne peut être que dans le genre de ... peut être que...

... Peut être en touchant les éléments jeunes hyperplastiques et en stimulant le tissu conjonctif de la glande qui étouffe ces éléments fragiles. En effet, n'a-t-on pas trouvé des îlots de sclérose dans l'hypophyse de diabétiques autopsiés, surtout ceux des formes sans denutrition ? Et ne pourrait-on pas admettre que la radiothérapie tend à faire rentrer ces formes insulino-résistantes dans les catégories des diabètes bénins, en stimulant, le tissu conjonctif hyperplasique, qui jugulerait la prolifération des zones hyperplastiques ? Ce sont là évidemment des vues de l'esprit, mais plausibles, jusqu'à la preuve certaine du contraire.

Il est donc possible d'admettre et d'accepter la roentgen-thérapie hypophysaire des diabétiques insulino-résistants *comme traitement adjuvant optimum de l'insulinothérapie*, parce que, théoriquement, on ne voit pas d'inconvénient (une bonne technique est nécessaire) et parce que surtout, *partiquement*, on a déjà de bons résultats.

(15) Comme il résulterait du cas de Chabanier et ses collaborateurs (étant unique il faut faire des réserves).

C'est autre chose de vouloir généraliser cette thérapeutique à tous les diabétiques... Car toujours on tombe au danger d'altérer une hypophyse autrement nécessaire à l'organisme par ses hormones.

Du moment que l'hypophysectomie et la radiothérapie sont dangereuses et puisque, jettant tout sur l'hypophyse, nous incriminons l'hormone diabétogène de cette glande (1) produite très probablement en excès dans les zones d'hyperplasie fœtales, agissons sur cette hormone dès qu'elle est dans le sang des malades, pour leur venir en aide.

C'est là, nous semble-t-il, le moyen le plus rationnel de venir en aide à ces malades. Mais, pour réaliser cela, il faut d'abord isoler cette hormone du sang des diabétiques et en connaître ses qualités physico-chimiques, pour se permettre l'espoir de la détruire un jour.

Mais, nous dira-t-on, qu'advient l'insuline ? Ne neutralise-t-elle pas cette hormone ? Ne donne-t-elle pas de l'hypoglycémie ? ?

Nous pouvons répondre que, certes, elle provoque l'hypoglycémie, mais elle n'agit pas sur le facteur hypophysaire : l'hormone diabétogène de Houssay, mais seulement sur la molécule hydrocarbonnée imprégnée par cette hormone anormalement (hypothèse analysée dans le chapitre précédent). Le résultat est évidemment pratiquement le même. Mais, il nous est permis d'espérer que l'on pourra traiter un jour le diabète, sans insuline, lorsque l'on saura rendre utilisables par l'organisme les molécules hydrocarbonnées viciées

(1) A la genèse du diabète.

chez les diabétiques par imprégnation anormale de facteurs hypophysaires.

Remarque : Nous espérons pouvoir revenir sur toutes ces questions.

SYNTHESE FINALE

Ainsi, de tous les points de vue que nous avons envisagé le problème pathogénique du diabète sucré, nous avons toujours abouti à mettre en cause l'HYPOPHYSE, croyons-nous.

EXPERIMENTALEMENT, le pancréas en dérivation carotidojugulaire règle la glycémie d'un chien dépancréaté parce que l'hypophyse de celui-ci est normale.

CLINIQUEMENT, l'hypophyse dérégulée donne: 1°) la sympathicotomie et 2°) augmente le taux de la glycémie. Indirectement, par la sympathicotomie, l'hypophyse prend part dans la genèse du diabète, en agissant sur l'irrigation insulaire du pancréas.

AU POINT DE VUE ANATOMOPATHOLOGIQUE, l'hypophyse se présente atteinte dans presque tous les cas de diabète et, ces lésions regardées de plus près présentent une systématisation, qui plaide en faveur d'une dysrégulation pituitaire chez les diabétiques.

Enfin, sans parler de nos facteurs purement théoriques, plaidant en faveur de la théorie hypophysaire du diabète, notons les résultats heureux de la radiothérapie hypophysaire chez les insulino-résistants et les non moins promettant résultats expérimentaux de Sendrail et ses collaborateurs, obtenues par sympathicectomies péripancréatiques chez les chiens normaux.

Elle n'est certainement pas lointaine l'époque, où l'on tentera d'agir, soit localement autour du pancréas, soit généralement sur la sympathicotomie certaine des diabétiques, et peut être, sera-t-on plus heureux, d'aller à la source (si on le peut) et d'agir sur la dysrégulation hypophysaire donnant directement et indirectement le syndrome hyperglycémique.

Pour l'action locale, la chirurgie est là.

Pour le traitement logique et pathogénique, c'est de l'endocrinologie que nous espérons la meilleure solution du problème diabétique.

CONCLUSIONS

1°) Les diabétiques sont des sujets sympathicotoniques, dans une proportion dépassant 90 % des cas.

2°) La sympathicotonie et la tachycardie, ne sont pas parallèles, en général chez les diabétiques.

3°) Les diabétiques sont, en général, hypersensibles aux rayons ultra-violets.

4°) Il y a, en général, parallélisme entre cette hypersensibilité et la sympathicotonie de ces malades.

5°) Quand on obtient un réflexe cœliaque positif, par compression épigastrique des ganglions solaires, l'indice oscilométrique diminue, mais il n'atteint jamais la valeur de zéro, ainsi que nous l'a montré, l'étude de nombreux réflexes cœliaques, par la méthode graphique.

A partir de ces constatations et de nombreux autres faits, recueillis dans la littérature médicale, nous arrivons à conclure, en outre, que :

1°) La résistance électrique de la peau des diabétiques est supérieure au moment de son irradiation par les rayons ultra-violets, à celle d'autres individus, non sympathicotoniques, dans les mêmes conditions d'expérience. Ceci à propos des plages irradiées seulement.

2°) Cette résistance électrique plus grande, a comme conséquence, le fait suivant : la peau des diabétiques se décharge plus difficilement, de l'électricité que produisent à

son niveau, les phénomènes photo-électriques dûs aux radiations ultra-violetes.

3°) Cette décharge étant plus lente chez les sympathicotoniques, les cellules épidermiques irradiées, subissent plus longtemps l'influence de la charge électrique. Les bouleversements intra-atomiques, résultant de ce fait, sont plus importants chez les sympathicotoniques, en comparaison avec ce qui se passe chez les « non sympathicotoniques ».

4°) Les bouleversements intra-atomiques plus importants au niveau des cellules épidermiques des sympathicotoniques, expliquent l'hypersensibilité cutanée de ces sujets, aux radiations ultra-violetes.

5°) On peut considérer le diabète sucré de l'homme, comme étant d'origine hypophysaire, en ce qui concerne les formes cliniques ne faisant pas leur preuve anatomo-pathologique. Pour appuyer cette théorie, nous nous basons sur : des interprétations expérimentales, des constatations anatomo-pathologiques et histo-physiologiques, des données cliniques et des notions théoriques.

6°) Les phénomènes vasomoteurs abdominaux, que l'on constate pendant la compression des ganglions solaires, sont l'expression d'un mécanisme de défense locale, des cellules sympathiques, contre une irrigation temporairement insuffisante. Cette irrigation insuffisante est favorisée par un trouble de la structure des ganglions solaires, des sympathicotoniques.

7°) La sympathicotonie est l'expression de la résultante de ces troubles circulatoires, occasionnés par les changements de pressions mécaniques intra-abdominales, portant sur les ganglions solaires, par les différents viscères, à l'état cinétique du malade. Ces pressions produisent les mêmes effets

que l'on constate lors de la manifestation d'un réflexe cœliaque positif.

Cette dernière conclusion n'exclut pas le rôle certain que joue la constitution, dans la manifestation de la sympathicotomie.

VU :

Le président de la thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE, *Professeur*

VU :

Le Doyen,
TIFFENEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Université de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALCHINSKY. — Libération d'une substance analogue à l'histamine, provoquée par irritation de la peau, au moyen d'agents physiques. Soc. Belg. de Biol. — 28-1-33, vol. CXII, p. 1216-1218.
- ANSELMINO K. J., HOFFMANN F. — Pankreatrope substanz aus den Hypophysenvorder - Lappen, Klin. Woch., N° 37, 16 Sept. 1933, p. 1433.
- ANSELMINO K. J., HOFFMAN F. — Ueber einen Hypophysaren Régulations méchanismus in Kohlehydratstoffwechsel und seine störung beim Diabetes Mellitus ; Klin Woch., N° 29 - 21-7-1934.
- ANSELMINO K. J., HOFFMAN F. — Über die Beiteiligung der Hypophyse an der Einstellung des menschlichen Diabetes Mellitus ; nachweis einer ; Störung hypophysarer Regulationsmécanisme beim Diabetes Mellitus. — Ztschr f. klin. Med. 129 : 24-5-1935.
- BIACANI E. et H. — La lumière et les rayons I R.
- BINET et ROGER (Garrelon - Santenoise - Merkle - Vidacovitch). — Régulation nerveuse de la sécrétion d'insuline - Physiologie - Masson 1935 - Tome X 1ère partie, p. 926.
- BEST C. H., DALE H. H., DUDLEY H. W. et THORPE. — Nature of vasodilator constituents of certain tissue extract - J. Physiol. 62 : 397-417 - Mars 1927.

BRUGSCH I., DRESEL K., LEWY F. H. — Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. II Experimentamer Beitrag zur Régulation der Zuckerstoffwechsells in der oblongata. Ztch. f. d. ge. exp. Méd. 1921-25-262.

CLAUDE H. — Interprétation du Réflexe Solaire. - Soc de Biol. - 30-4-21 ; p. 777.

CLAUDE H., GARRELON et SANTENOISE D. — Le Réflexe solaire. - Journées de Physiologie et de Pathologie médicale, N° 22 - 1924.

CANNON W. B. — Studies on the conditions of activity in endocrins organs. Evider ce that mécullosurrenal secretion is not continous.

Amer. Jour. of Physiolo. vol. XCVIII - PP. 447 - 1931.

CANNON et BACQ Z. M. — Studies on the conditions of activity in endocrines glands. A hormone produced by sympathetic. Action on smooth muscle.

Amer. Jour. of Physiol. 1931, vol. XCVI - pp. 392-412.

COLLIN. — L'hypophyse. Nancy 1933

COLLIN. - DROUET - WATRIN et FLORENTIN. — In C. R. Soc. Biol T. XVIII an 1931 — Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur la glande potuitaire, la neuro-hypophyse et le tuber civereun. p. 61. Act. histophy. de l'hypoglycémie s. les gl. parathyroïdes, le pancréas, les glandes salivaires et le phynius. p. 64. Sur le foie, la rate et ninerath p. 66.

DARRIER. — Nouv. pratique Dermatologique Masson et Cie. Paris 1936.

DE CASTRO F. — Contribution al conocimiento de la innervacion del pancréas libro en honor de S. Ramon y

Cajal, 1922.

BRUGSCH, DRESEL, LEWY. — Stoff wechselneurologie des Medulla oblongata Munchen méd. Wchnschr. 1920, I XVII ; 616.

BRUGSCH, DRESEL, LEWY. — Britage zur Stoffenwechselneurologie Ztschr f. ex. Pathol. n. Thérap., Berl. 1920 ; XXI 358-379 2 pl.

DAVIS CLEVELAND and IGRAM. — Carbohydrate metabolism ; effect of hypothalamic lésions and stimulant of autonomic nervous systèm. Arch. Neurol. et Psych. 33 : 592-615 Mars 1936

CLEVELAND D. — Effect of ergotamine upors glucosuria and hyperglycémia produced by stimulation of supérieur cervical sympathetic ganglion. Améric. Journ. Physiol. 113 : 592-594. Nov. 1935.

LEWIS T. — Standard colours for use in Studie of vascular réactions of human skin heart 15 : 1-3 Août 1929.

LEWIS T. — Expériments rélatng to périphéral mécanism innerved in spasmodic arrest of circulation in fingers varity of Raynauds disease heart 15 : 5-101 Aout 1929.

LOEB. J. — Die Sehstörungen nach Versuchen am Hunde Arch. f. d. ges. Physiol. BONN 1884 XXXIV 115-172

DELHERM L. et FISCHGOLD H. — Irradation hypophysaire dans le diabète insulino-résistant. Le monde médical N° 907 15 Nov. 1937.

DWORKIN S. — Insulin and heart rape after sympathectomy and vagatomy Americ. Journ. of Physiol. 1931 96-331.

EVANS E. I. — Diabétogénic principal of antérieur pituitary Proc. Soc. Biol. et Méd. 30 1370-1371. Juin 1933.

- GUILLAUME. — Notes sur le réflexe abdominal C. R. Soc. de Biol. 16-4-21.
- GUILLAUME A. C. — *Le sympathic et les systèmes associés* Paris Masson 1924.
- GAUPP R. J. R. — *Die Pratische Bedeutung der Hirnpunktion* Newenarzz 8 : 5296 531 1935.
- GAUPP R. J. R. et SCHARRER E. — *Die Zwischen hirnsecretion bei Mensch.* Ztschr f. d. ges. neurol u. Psychiat. 153 : 327-355 1935.
- HALLION L. et GAYET R. — *Les régulations neuro-hormonales de la glycémie, journées Médicales internat., Paris 1937.* Bailleres et fils, Paris.
- HOUSSAY et ses collaborateurs. — *Nombreuses notes à la Soc. de Biol. de Buenos-Aries, résumées dans le bulletin de la Soc. de Biol 1930-1936.*
- HOUSSAY B. H., BIASOTTI et BENEDETTO E. et RIETTI C. T. — *Action diabétogène des extras de lobe antérieur de l'hypophyse* C. R. Soc. de Biol. 112 : 494-496, 10-2-33.
- HOUSSAY, BENEDETTO et MAZOCCO. — *Hypophyse et glycogène chez le crapaud.* C. R. Soc. de Biol. 113 : 465-467 1933
- HOUSSAY B. H. et FOGLIA V. G. — *Diabète antéhypophysaire et fonctions endocrines* C. R. Soc. de Biol. Buenos-Aires, 6-8-1936.
- KEPINOW et GUILLAUME. — *Action freinatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du Pancréas* C. R. Soc. Biol. T. 115 à 1934. p. 1564
- KEPINOW. — C. R. Soc. de Biol 1934. p. 116 : *Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques*

chez les chiens dépancréagités, p. 940. — *Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse*, p. 883. — *Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiant du sang de chien diabétique*, p. 145.

KEPINOW L. — *L'hypophyse et les relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales, dans la régulation de la glycémie*. *Presse Médicale*, 7 octobre 1936, p. 1564

LA BARRE J. — *Secrétion interne du pancréas Le X nerf insulinosecréteur* *Arch. Int.* 29 : 227-264 1927.

LA BARRE J. et DESTRE P. — *Influence de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie des centres nerveux supérieurs sur la sécrétion interne du pancréas*. *Arch. Inter. Physiol.* 1929-1931.

LA BARRE J. — *Diabète et insulinosecrétion* Masson et Cie Paris, 1933.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Recherches sur le Plexus solaire*. Thèse de Paris 1902-1903.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *La Pathologie du Sympathique* Félix Alcan, Paris 1924.

LABBE M. PETRESCO M. — *Les altérations des glandes endocrines dans le diabète sucré*. *Annales d'anatomie Pathologique*. Nov. 1934.

LAROCHE G., SAIDMAN J., SERDARIS G. — *Les variations de la sensibilité cutanée aux rayons ultra-violets chez les endocriniens* *C. R. ; Soc. Biol.* 1935 p. 641

LAROCHE G., SAIDMAN J., SCHWAB H., HADJIPAVLOS B. — *Etude de la sensibilité cutanée des diabétiques aux rayons-ultra-violets. Les relations avec le TONUS neurovégétatif* *C. R. Soc. Biol.* Juil. 1937.

- LEGRAND — *Les glycosuries nerveuses expérimentales*
Thèse de Paris 1925.
- J. T. LEWIS et TURCATTI. — *Le diabète pancréatique chez le chien privé de système nerveux sympathique.* C. C. Soc. de Biol. T. III, p. 274, 1935.
- MAURIAC P. — *Les troubles de la glycorégulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète.* Presse Médicale N° 40. 1029-32. 2 juil. 1932.
- MUNK SEEGEN. — *Der diabetes Méllius Berlin 1875.* p. 321
- MICHAELIDES G. — *Les glycosuries infandibulo-hypophysaires.* Thèse de Paris 1935.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *A propos de la réaction cutanée à l'histamine.* C. R. Soc. de Biol. Vol. CVIII p. 1126-1128 10-12-31.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Sur le rôle des fibres sensitives dans le mécanisme de la vasodilatation reflexe d'origine histaminique.* Soc. Biol. 1931 V. CVIII.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Sur l'influence de certains facteurs locaux dans la réaction cutanée à l'histamine* C. R. Soc. de Biol. 1932. V. CIX p. 26-28
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Sur le mécanisme de l'érythème histaminique.* C. R. Soc. de Biol. 1932 Vol. CIX p. 103-105
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Sur le mécanisme hormonal des réactions cutanées à l'excitation mécanique.* C. R. Soc. de Biol. 1932. V. CIX, p. 439-442
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Etude comparative de l'oscillogramme et de la réaction cutanée locale à l'histamine.* C. R. Soc. de Biol. 1932. CIX p. 633-635
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — *Sur les rapports entre les*

- péricaryomes et les capillaires dans la région sous-thalamique. *C. R. Soc. de Biol.* CXXII p. 719 1936.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — Sur la plurinucléose neuronale dans les noyaux végétatifs de l'hypothalamus de mammifères. *C. R. Soc. de Biol.* 1935 CXXVIII 736
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — Plurinucléose neuronale expérimentale consécutive à l'injection répétée d'extract hypophysaire. *C. R. Soc. de Biol.* 1936.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système neuro-végétatif. *Presse Médicale* 20 mars 1937, N° 23.
- REBOUL-LACHAUX. — Le réflexe solaire. Thèse de Paris 1923.
- SANTENOISE et CODET. — Le réflexe solaire dans la pratique. *Progrès Médical*, 31 mai 1924.
- SAIDMAN J. — Les rayons ultra violets et associés en thérapeutique. *Doin Paris* 1925.
- SALDMAN J. — La sensitométrie cutanée. *Paris Doin* 1930.
- SENDRAIL M., CAHUZAC M., GARIPUY A. — Les sympathisectomies péripancréatiques expérimentales. - *Presse médicale*. N° 100, 15-12-37, p. 1797.
- SIMMARD L. C. — Les complexes sympathico-insulaires du pancréas de 1 homme *C. R. Soc. de Biol.* CXIX, p. 27-28 1935
- SLOSSE J. — Conceptions actuelles sur la pathogénie du diabète. *Bruxelles Médical* N° 16 427-434. 19-1-36.
- STROHL. — *Physique Médicale*. Paris Masson 1935.
- THIROLOIS J. — Le diabète pancréatique Expérimentation clinique, anatomopathologie. Thèse de Paris 1892.

- WESSELOW et GRIFFITH W. J. — On possible rôle of anterior pituitary in human diabètes. *Lancet* 2 May 1936. Pp. 991-994.
- ZUNZ E. LA BARRE J., LEDRUT. — Teneur en glucose du sang prélevé à l'artère et la veine fémorale au cours de l'hyperglycémie, provoquée soit par la secretine soit par l'incrétine. *C. R. Soc. de Biol.* 797, 1935.
- ZUNZ et LA BARRE J. — Les régulations neuro-hormonales de la glycémie au point de vue physiologique *Journées Méd. Intern. Paris* 1937.
- ZUNZ et LA BARRE J. — Hyperinsulinémie par injection de dextrose, d'adrénaline ; *Arch. Intern. Physiol.* 1927. 29 : 265-290.
- ZUNZ et LA BARRE J. — La méthode d'anastomose carotido-jugulaire comme procédé d'évacuation des variations de l'insulinosecrétion. *Arc. I. ; Phys.* 1933 37-207

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE. - Tonus neuro-végétatif et sensibilité cutanée aux rayons ultra-violets des diabétiques.	
I. — Réflexe Solaire	13
II. — Etude du tonus neuro-végétatif des Diabétiques	15
III. — Pathogénie du Réflexe solaire et de la sympathicotonie et constitution	22
IV. — Sensibilité cutanée des Diabétiques aux Rayons Ultra-violets	32
V. — Essai d'explication de l'hyper-sensibilité cutanée des diabétiques aux Rayons Ultra-violets	38
VI. — Critique sommaire de ce mécanisme	43
DEUXIEME PARTIE. - Les Régulateurs Neuro-hormonaux de la Glycémie	
	46
TROISIEME PARTIE. - Essai de Pathogénie du diabète.	
I. — Quel est l'organe directeur de la glycorégulation	58
II. — L'Hypophyse intervient dans la glycorégulation expérimentale	59
III — Dysfonctionnement hypophysaire sympathico-	

tonie et diabète sucré	63
IV. — La sympathicotonie, signe dyspituitarisme chez les diabétiques	66
V. — De l'hypophyse, par les surrénales, au diabète en passant par la sympathicotonie	72
VI. — La sympathicotonie des diabétiques prend une part très active dans la genèse du diabète	74
VII. — Ce que nous enseigne l'étude des lésions des glandes endocrines des diabétiques	77
VIII. — Synthèse du mécanisme probable de la formation du désordre hyophysaire donnant le diabète	84
IX. — Facteurs théoriques en faveur de la théorie hyophysaire du diabète	88
X — Essai de déductions thérapeutiques	102
XI. — SYNTHESE FINALE	108
XII. — CONCLUSION.	110
XIII. — BIBLIOGRAPHIE	123

